N. Merel

1902.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546803_0091

N° 31

TRAVAIL DES LABORATOIRES DE PHYSIOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER ET DE L'INSTITUT PASTEUR DE PARIS

RECHERCHES

SUR

L'ACTION ANTICOAGULANTE

DES EXTRAITS D'ORGANES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 23 Janvier 1902

ACAD.
LOCOMBAT
BIBL.

PAR

V. MEREL

ANCIEN AIDE-PRÉPARATEUR DE PHYSIOLOGIE

Né à La Grigonnais (Loire-Inférieure) le 18 mai 1876

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DELORD-BOEHM ET MARTIAL
Éditeurs du Nouveau Montpellier Médical.

1902

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM MAIRET (✻)..... DOYEN
FORGUE..... ASSESSEUR

PROFESSEURS :

Hygiène.....	MM. BERTIN-SANS (✻).
Clinique médicale.....	GRASSET (✻)
Clinique chirurgicale.....	TEDENAT.
Clinique obstétricale et Gynécologie.....	GRYNFELTT
— Ch rg. du Cours, M. VALLOIS.	
Thérapeutique et Matière médicale.....	HAMELIN (✻).
Clinique médicale.....	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✻).
Physique médicale.....	IMBERT.
Botanique et Histoire naturelle médicale.....	GRANEL.
Clinique chirurgicale.....	FORGUE.
Clinique ophtalmologique.....	TRUC.
Chimie médicale et Pharmacie.....	VILLE.
Physiologie.....	HEDON.
Histologie.....	VIALLETON.
Pathologie interne.....	DUCAMP.
Anatomie.....	GILIS.
Opérations et Appareils.....	ESTOR.
Microbiologie.....	RODET.
Médecine légale et Toxicologie.....	SARDA.
Clinique des maladies des enfants.....	BAUMEL.
Anatomie pathologique.....	BOSC.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.
Professeurs honoraires : MM. JAUMES, PAULET (O. ✻).

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Accouchements.....	MM. PUECH, agrégé.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées....	BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards....	VIRES, agrégé.
Pathologie externe.....	DE ROUVILLE, agrégé.
Pathologie générale.....	RAYMOND, agrégé.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM BROUSSE	MM. VALLOIS.	MM. L IMBERT.
RAUZIER.	MOURET.	H. BERTIN-SANS.
MOITESSIER.	GALAVIELLE	VEDEL.
DE ROUVILLE.	RAYMOND.	JEANBRAU.
PUECH.	VIRES.	POUJOL.

MM. H. GOT, *Secrétaire.*

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. HÉDON, Professeur, *Président.*	MM. MOITESSIER, Agrégé.
RODET, Professeur.	POUJOL, Agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AVANT-PROPOS

Malgré le nombre considérable des travaux qu'elle a suscités dans ces dernières années, l'étude des substances anticoagulantes indirectes est encore loin d'être épuisée. C'est parmi ces substances, qui ont pour caractère essentiel de n'agir sur la coagulation du sang qu'après avoir été injectées dans le torrent circulatoire, qu'il faut ranger les extraits d'organes, dont nous avons précisément à nous occuper dans ce travail. Les faits nouveaux que nous a fournis, en effet, l'étude systématique de ces agents, nous ont paru assez importants pour être l'objet du mémoire que nous présentons comme thèse inaugurale.

Nous avons jugé utile, d'autre part, de faire précéder l'exposé de nos recherches de l'historique général des actions anticoagulantes indirectes, en insistant tout particulièrement sur les travaux de ces dernières années.

C'est à l'instigation et sous la direction de M. le professeur Delezenne que nous avons commencé ces expériences, alors que nous avions l'honneur d'être son préparateur à la Faculté de médecine de Montpellier. Ce sont aussi ses conseils que nous sommes venu rechercher, pour les poursuivre à son nouveau laboratoire de l'Institut Pasteur de Paris. Si ce travail présente quelque intérêt, c'est à lui que nous le devons. Nous sommes heureux de lui témoigner aujourd'hui

toute notre reconnaissance. Nous le remercions non seulement des savants conseils qu'il nous a donnés, mais aussi de la sympathie et de l'amabilité qu'il nous a toujours manifestées.

Nous remercions aussi M. le professeur Hédon de l'intérêt qu'il nous a montré durant les deux années que nous avons passées dans son laboratoire. C'est toujours avec bienveillance qu'il a suivi nos expériences, et qu'il nous a guidé par ses conseils.

RECHERCHES

SUR

L'ACTION ANTICOAGULANTE

DES EXTRAITS D'ORGANES

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

I

L'étude des substances anticoagulantes indirectes commence à la découverte de Schmidt-Mülheim et d'Albertoni, qui trouvèrent simultanément qu'une solution de peptone injectée dans les veines d'un chien rend le sang de celui-ci incoagulable à sa sortie des vaisseaux. Une dose de 10 centigrammes de peptone par kilogramme d'animal, dissoute dans 10 fois son poids d'une solution physiologique de chlorure de sodium, produit déjà un retard de 1 à 2 heures. Une dose de 20 à 30 centigrammes rend habituellement le sang incoagulable pour plusieurs jours.

Des doses correspondantes de peptone ajoutées au sang *in vitro* ne retardent pas la coagulation d'une façon appréciable : « Les doses de peptone, dit Grosjean, nécessaires pour suspendre la coagulation *in vitro* sont comparables à celles de Na Cl, de sucre ou d'autres substances indifférentes capables de produire le même effet. » En fait, pour rendre

le sang incoagulable *in vitro*, il faut employer des doses de peptone 500 fois plus fortes que celles qui suffisent d'ordinaire pour produire le même effet lorsqu'on les introduit dans le torrent circulatoire.

Certaines conditions sont nécessaires pour obtenir l'incoagulabilité du sang *in vivo* avec de faibles doses de peptone. Schmidt-Mülheim a démontré qu'il faut que l'injection soit faite rapidement dans les veines, c'est-à-dire dans un espace de 1 à 3 minutes. Une injection lente ne produit aucun résultat, et Contejean a observé, d'autre part, qu'une injection massive dans les séreuses est inactive.

Schmidt-Mülheim a établi, en outre, que l'effet de la peptone est déjà produit une demi-minute après l'injection. Les échantillons de sang que l'on prélève alors chez l'animal injecté sont devenus incoagulables. Cette perte de coagulabilité dure un temps variable suivant la dose employée. Elle est de quelques heures, par exemple, pour une dose de peptone équivalant à 30 ou 50 centigrammes par kilogramme d'animal. Passé ce temps, un échantillon de sang recueilli coagule normalement. Si l'on injecte alors une nouvelle dose de peptone, celle-ci ne rend plus le sang incoagulable. L'animal est immunisé contre son action, et cette immunité dure aussi un temps plus ou moins long suivant la dose injectée ; elle est de 24 heures environ pour une dose de 0 gr. 30 à 0 gr. 50 par kilogr. d'animal.

Albertoni montra que le lapin et le mouton sont réfractaires à l'action de la peptone. Delezenne a fait la même observation chez la chèvre et chez l'âne (expériences inédites). Mais le chat présente la même sensibilité que le chien, ainsi que l'a vu Grosjean.

Il semble donc que les herbivores soient, d'une façon générale, réfractaires à l'action de la peptone. Fano rendit cependant le sang du lapin incoagulable en lui transfusant

du sang de chien peptoné. Il vit, en outre, que ce sang de peptone empêche à son tour la coagulation d'une quantité égale de sang normal, lorsqu'il est ajouté directement à ce dernier. Il en conclut qu'il se forme vraisemblablement dans l'organisme, sous l'influence de la peptone, une substance nouvelle douée de propriétés anticoagulantes directes. Il s'appliqua, d'ailleurs, à rechercher également quel est le principe actif de la peptone. Après lui, Pollitzer et Grosjean le placèrent dans la propeptone, substance qui accompagne toujours, en assez forte quantité, la peptone commerciale. En effet, ni la tryptone (Fano), ni la peptone peptique purifiée (Pollitzer), n'ont d'action anticoagulante appréciable.

Plus tard, Ficquet s'efforça de démontrer que la propeptone elle-même ne possède aucune action. Pour cet auteur, les effets observés sont dus aux impuretés dont elle est généralement souillée, les ptomaïnes et les albumotoxines en particulier.

Tout récemment Pick et Spiro ont repris l'étude de cette question. Ils ont vu que les propeptones préparées avec des matières albuminoïdes pures, telles que l'édestine ou la caséine, sont dépourvues d'action anticoagulante. Par contre, ils ont pu séparer par divers procédés, de matières albuminoïdes ou d'organes frais, des substances qui empêchent la coagulation lorsqu'elles sont injectées à faible dose dans les vaisseaux, et qui ne présentent nullement les caractères des propeptones. Ils considèrent que ces substances, qu'ils appellent peptozimes, sont les produits qui donnent à la peptone commerciale son activité anticoagulante.

La peptone n'est pas le seul agent doué de propriétés anticoagulantes indirectes. A côté d'elle se rangent, en effet, toute une série de substances, en apparence les plus diverses, mais qu'une communauté d'action permet de réunir dans le même groupe. Ce sont certains sérums (sérum des murénides), des extraits d'organes, des ferments solubles, des toxines microbiennes, etc.

Mosso avait signalé que le sang des animaux ayant succombé à l'injection du sérum d'anguille restait généralement fluide après la mort de l'animal. Delezenne reprit systématiquement cette étude. Il vit qu'ajouté directement au sang *in vitro*, le sérum d'anguille n'empêche nullement la coagulation, mais au contraire l'accélère. Par contre, le même sérum suspend complètement la coagulation lorsqu'il est injecté dans les veines du chien à la dose de 0 cc. 02 à 0 cc. 03 par kilog. Il vit d'autre part qu'il n'agit chez le chien ni en injection sous-cutanée ni en injection intrapéritonéale, et qu'en injection intraveineuse il ne retarde que très faiblement la coagulation du sang chez le lapin. Par contre, le sang d'un chien qui a reçu du sérum d'anguille *in vitro* ajouté à du sang de chien ou de lapin peut empêcher la coagulation. On voit donc une similitude parfaite entre l'action de ce sérum et celle de la peptone.

Heidenhain avait montré, de son côté, que certains extraits d'organes (extraits de muscles d'écrevisses, de corps d'anodontes, de foie et d'intestin de chien) retardent aussi la coagulation du sang *in vivo*. Contejean avait préparé, d'autre part, une série d'extraits d'organes (extraits de foie, de muqueuse intestinale, de muscles, de cerveau, de testicules, etc.), dont quelques-uns rendaient le sang incoagulable en injection dans les vaisseaux. Delezenne fait l'étude méthodique de ces extraits en prenant pour type l'extrait de muscles d'écrevisses, qui est le plus actif d'entre eux. Il trouve qu'injecté dans les veines à la dose de 0 gr. 40 à 0 gr. 50 par kgr., cet extrait peut empêcher complètement la coagulation du sang après sa sortie des vaisseaux. Le plasma, recueilli et ajouté au sang normal *in vitro*, retarde aussi la coagulation. Enfin, pour montrer l'analogie d'action qui existe entre la peptone, le sérum d'anguilles et les extraits d'organes, Delezenne établit que, non seulement

chacune de ces substances confère l'immunité contre une injection ultérieure de la même substance, mais encore qu'il est possible d'immuniser un chien contre l'action du sérum d'anguille ou des extraits d'organes par une injection préalable de peptone.

Abelous et Billard ont montré depuis que le suc hépatique de l'écrevisse ou du homard jouit de la propriété anticoagulante indirecte et retarde également, quoiqu'à dose beaucoup plus élevée, la coagulation *in vitro*.

Camus a étudié de son côté les extraits faits avec les différentes parties de l'escargot, et a trouvé qu'ils sont anticoagulants *in vivo ;* l'extrait de foie retarde, en outre, à très forte dose, la coagulation *in vitro*. L'extrait de ver de terre s'est révélé également dans les expériences de Camus et Lequeux comme un agent anticoagulant indirect très énergique.

Camus a étendu d'autre part la propriété anticoagulante des extraits d'organes aux liquides de sécrétion organique en étudiant le lait. Il a vu, en effet, que le lait de vache peut retarder et même empêcher la coagulation du sang chez le chien, lorsqu'il est introduit dans les veines à la dose de 5 cc. par kilog. environ. Toutefois, les résultats obtenus sont inconstants. Le lait de chienne aurait, d'ailleurs, quelquefois la même action. D'après Camus, les femelles en lactation seraient même sensibles à l'injection de leur propre lait, ce que Delezenne n'a jamais pu observer.

C'est Albertoni qui a étudié le premier l'action des ferments solubles sur la coagulation. Il a vu que la pepsine et la pancréatine jouissent de propriétés anticoagulantes indirectes. Salvioli arriva aux mêmes résultats avec la diastase (amylase), Dastre et Floresco avec l'invertine et Delezenne avec l'émulsine.

A côté de ces substances anticoagulantes, il faut en placer

d'autres qui jouissent de la même propriété, mais avec des particularités fort curieuses. Ainsi Wooldridge, en faisant macérer du thymus de veau et des testicules dans le chloroforme, traitant la macération par l'acide acétique, et dissolvant le précipité qui se forme dans du Na Cl à 1/2 pour 100, additionné de quelques gouttes de carbonate de soude, obtient des substances qu'il appelle fibrinogènes des tissus. Or ces substances, injectées au lapin, provoquent des thromboses généralisées. Si on les injecte au contraire au chien, elles arrêtent à faible dose la coagulation du sang ; à dose plus forte, elles donnent encore un sang incoagulable, mais il y a des thromboses dans le territoire de la veine porte. Pekelharing croit avoir démontré que ces fibrinogènes des tissus sont des nucléo-albumines, et obtient les mêmes résultats avec la nucléo-albumine du sang, substance qui, d'après lui, n'est autre que le zymogène du fibrin-ferment.

Des expériences qui remontent à Wall ont prouvé que les venins possèdent également une action sur la coagulation du sang *in vivo*. Martin, qui a étudié le venin du *pseudechis porphyriacus*, a trouvé que ce venin, injecté dans les veines du chien à moins de 0 gram. 0001 par kilog. d'animal, produit d'abord une augmentation de la coagulabilité pendant deux minutes, puis la coagulabilité redevient normale pendant trois minutes, et enfin l'incoagulabilité apparaît et persiste pendant cinq ou six heures. Pendant cette dernière période, une nouvelle injection n'augmente pas la coagulabilité du sang. La phase du phénomène où la coagulabilité est augmentée s'appelle phase positive, et celle où l'incoagulabilité apparaît phase négative.

Il faut encore rapprocher des nucléo-albumines et des venins les colloïdes de synthèse étudiés par Halliburton et Pickering, les toxines microbiennes étudiées par Salvioli et par Delezenne. Tout en présentant certaines particulari-

tés dans leur mode d'action, ces substances doivent être classées à côté de la peptone, du sérum d'anguille et des extraits d'organes. Elles ont, en effet, avec ces dernières, ce caractère commun d'être inactives lorsqu'elles sont ajoutées au sang *in vitro*, alors qu'elles agissent efficacement lorsqu'elles sont introduites, à faible dose, dans le torrent circulatoire. Elles rentrent donc dans le groupe général des substances anticoagulantes indirectes.

II

Les travaux que nous venons d'étudier, et qui nous ont fait connaître un certain nombre de substances douées des mêmes propriétés anticoagulantes que la peptone, ne nous renseignent nullement sur le mécanisme de leur action, ce qui est la partie la plus intéressante du problème. Pourquoi, en effet, des agents incapables de retarder la coagulation du sang *in vitro*, même à forte dose, produisent-ils cet effet lorsqu'ils sont injectés à faible dose dans les vaisseaux d'un animal ? Il importe de savoir comment on est arrivé à élucider cette question.

Fano pensa le premier que le fait peut s'expliquer par la formation d'une substance nouvelle sous l'influence de la peptone. Il arriva à cette conclusion en constatant que le sang rendu incoagulable par la peptone est capable de retarder à son tour la coagulation d'un échantillon de sang normal auquel il est ajouté *in vitro*, ou d'entraver en injection la coagulation du sang de lapin, animal normalement réfractaire à l'action de la peptone. Il s'est donc formé, semble-t-il, dans l'organisme du chien, soumis à l'action de cet agent, une substance anticoagulante directe, et cette substance est pour Fano une albumine modifiée du plasma sanguin.

Grosjean et Ledoux ont soutenu de leur côté que la substance nouvelle est la peptone elle-même transformée. Mais cette opinion a dû être abandonnée depuis qu'on a trouvé d'autres agents anticoagulants que la peptone. Il ne paraît guère possible d'admettre, en effet, que le sérum d'anguille, les extraits d'organes et les toxines microbiennes donnent en se transformant le même produit que la peptone. Contejean fit remarquer de plus que, si la substance active était la peptone transformée, elle devrait se produire avec les injections intrapéritonéales de peptone. Il pense donc que « le principe anticoagulant doit être sécrété dans le corps de l'animal sous l'influence de l'albuminoïde toxique introduit brusquement en grande quantité dans le sang ».

Partant de cette idée, il entreprend le premier une série d'expériences pour trouver le lieu de production du principe anticoagulant. Il cherche si la peptone agit encore après ablation de différents organes, tels que glande thyroïde, rein, pancréas, etc. ; mais il trouve que l'incoagulabilité se produit quand même. Au contraire, la ligature des vaisseaux artériels du foie et de l'intestin rend l'injection de peptone inefficace. Il en conclut que le foie et l'intestin, peut-être même un seul de ces organes, contribuent très activement à la sécrétion de la substance anticoagulante. Il admet d'ailleurs que toutes les cellules de l'organisme, ayant en somme le même protoplasma, doivent contribuer à cette élaboration, et que les cellules du foie et de l'intestin se distinguent simplement par leur suractivité.

Gley et Pachon s'efforcent d'établir, au contraire, que le foie est le seul organe producteur du principe anticoagulant. Ils trouvent que la ligature des lymphatiques du foie supprime l'action de la peptone ; celle du canal thoracique au contraire ne produit rien. Ils sont ainsi amenés à penser que la ligature des lymphatiques supprime la sécrétion du

principe anticoagulant en modifiant les conditions de pression des cellules hépatiques ; la ligature du cholédoque produit du reste le même effet.

Mais ni Starling ni Delezenne, qui ont repris ces expériences, ne sont arrivés à les confirmer. Contejean attribue d'ailleurs les résultats obtenus par Gley et Pachon aux lésions des nerfs du foie, et montre qu'on peut supprimer l'incoagulabilité peptonique par l'ablation des ganglions cœliaques.

Cependant Gley et Pachon donnent une preuve qui leur semble décisive du rôle exclusif du foie en faisant l'ablation de cet organe. Ils constatent que dans ces conditions une injection de peptone n'a plus aucun effet.

Delezenne répète à nouveau les expériences d'ablation du foie, et obtient des résultats qui confirment absolument ceux de Gley et Pachon, mais il fait remarquer que cette expérience n'a pas la valeur démonstrative absolue que ces auteurs ont voulu lui attribuer. Pour enlever le foie, on pose, en effet, une ligature sur la veine porte, et par cela même on supprime fonctionnellement l'intestin, de sorte que si cet organe intervenait dans la formation de la substance anticoagulante, il serait dans l'impossibilité de manifester son action. Pour parer à cet inconvénient, Hédon et Delezenne firent préalablement la fistule d'Eck, qui établit une anastomose directe entre la veine porte et la veine cave supérieure. Or, dans deux expériences où l'ablation du foie fut combinée à la fistule d'Eck, la peptone injectée même à forte dose n'a produit aucun effet. On ne pouvait donc plus admettre la participation de l'intestin à l'élaboration du principe anticoagulant [1].

[1] Gley et Pachon se sont proposé de leur côté de supprimer fonctionnellement le foie sans troubler la circulation porte, en injectant de l'acide acétique

Si les expériences d'extirpation du foie après fistule d'Eck prouvaient d'une façon indiscutable que cet organe joue un rôle absolument prépondérant, peut-être même exclusif, dans le phénomène de l'incoagulabilité, elles ne démontraient pas par elles-mêmes que la glande hépatique forme directement la substance anticoagulante. On pouvait tout aussi bien supposer, comme le fait remarquer Delezenne, « que le rôle du foie se borne à faire subir aux peptones certaines modifications qui leur permettent d'aller provoquer dans d'autres organes, peut-être dans toutes les cellules de l'organisme, la formation définitive du produit anticoagulant.

La question fut définitivement tranchée par les circulations artificielles de peptone à travers le foie isolé, expériences de Delezenne qui peuvent se résumer ainsi :

A un chien tué par piqûre du bulbe on extrait rapidement le foie, et on l'exprime du sang qu'il contient. On introduit une canule dans la veine cave, une autre dans la veine porte, et par celle-ci on injecte une solution de peptone maintenue à 38°. On trouve que le liquide recueilli par la veine cave, soit immédiatement, soit au bout de quelques minutes, possède la propriété de retarder à faible dose la coagulation du sang *in vitro*. Injecté au lapin, qui est réfractaire à l'action de la peptone, il empêche également la coagulation du sang à sa sortie des vaisseaux. Le liquide obtenu par circulation à travers le foie isolé contient donc une substance nouvelle douée de propriétés anticoagulantes directes.

Répétant cette expérience avec l'intestin, la rate, les muscles, etc., Delezenne n'obtient plus qu'un liquide qui,

par le canal cholédoque. Bien que l'injection de peptone pratiquée dans ces conditions soit inefficace, cette expérience n'est pas à l'abri de toute critique, puisque nous savons (expériences de Spiro et Ellinger) qu'une injection préalable d'acide dans les vaisseaux peut empêcher les effets habituels d'une injection de peptone pratiquée consécutivement.

loin de retarder la coagulation, l'accélère au contraire. C'est donc bien dans le foie seul que se forme la substance anticoagulante.

Delezenne a étudié les liquides ainsi obtenus, en choisissant les plus actifs. Il a vu qu'après un chauffage à 100° le liquide filtré est encore doué de la propriété anticoagulante. Toutefois, celle-ci est atténuée, ce que Delezenne explique en supposant que le principe actif est en partie fixé et entraîné dans la précipitation des albuminoïdes. Ces résultats ont été confirmés depuis par Spiro et Ellinger.

La propriété du liquide de peptone hépatique de conserver son activité après ébullition permet de rapprocher le principe actif qu'il contient de l'extrait de sangsue, qui, lui aussi, résiste à 100° Les deux liquides s'altèrent rapidement à l'air libre, mais conservent assez longtemps leur activité si on les additionne de quelques gouttes de chloroforme.

Camus est arrivé depuis à conserver très longtemps des liquides de peptone hépatique actifs en les faisant évaporer dans le vide à basse température. Le résidu sec est d'ailleurs parfaitement soluble, et peut supporter des températures de 140° sans perdre son pouvoir.

Il était intéressant de rechercher si les autres agents doués de propriétés anticoagulantes indirectes agissent, eux aussi, par l'intermédiaire du foie, et si le rôle de cet organe, si facile à mettre en évidence dans l'action de la peptone, peut être généralisé à tous les agents du même groupe.

Delezenne entreprit à ce sujet une série de recherches qui lui permirent de donner une réponse positive à cette question. Il vit successivement que le sérum d'anguille, l'extrait de muscles d'écrevisses, les ferments solubles, les toxines microbiennes, ne manifestent plus leurs effets chez les animaux auxquels on a pratiqué l'ablation du foie. Il observa

d'autre part que tous ces agents sont capables, à l'instar de la peptone, de fournir des liquides anticoagulants lorsqu'on les fait circuler à travers le foie isolé.

L'unité du processus d'action des substances anticoagulantes indirectes était par cela même démontrée.

Les recherches consécutives de Delezenne, recherches que nous allons maintenant résumer, ne firent d'ailleurs qu'appuyer davantage cette conclusion.

Dans ses expériences de circulations artificielles à travers le foie isolé, Delezenne avait été frappé par ce fait que le foie extrait sur un chien saigné à blanc donne des résultats très peu nets, souvent même négatifs. Au contraire, les expériences démonstratives avaient été faites avec les foies d'animaux tués par piqûre du bulbe, contenant encore par conséquent, malgré l'expression, une quantité assez notable de sang. Il arriva ainsi à se demander si le sang n'entre pas comme facteur important dans la formation de la substance anticoagulante. Les expériences suivantes lui permirent de résoudre ce problème.

Le foie d'un chien saigné à blanc est lavé par un courant d'eau salée à 39° jusqu'à décoloration complète du liquide de passage, puis on injecte par la veine porte la solution de peptone ; le liquide recueilli ne retarde pas la coagulation du sang *in vitro* ; au contraire, il l'accélère. On lave à nouveau le foie à l'eau salée pour enlever la peptone, on prélève dans l'artère carotide d'un autre animal 40 à 50 c. c. de sang que l'on additionne de 10 c. c. d'une solution de peptone, et on fait circuler ce mélange de sang et de peptone à travers le foie. Le nouveau liquide recueilli reste non seulement incoagluable, mais empêche toujours à faible dose la coagulation du sang *in vitro*.

Le même schéma d'expérience, répété avec toutes les substances anticoagulantes indirectes précédemment étudiées,

donne toujours les mêmes résultats. Au contraire, les circulations artificielles à travers d'autres organes que le foie, tels que l'intestin, la rate, le membre inférieur, donnent toujours des résultats négatifs.

La présence du sang est donc nécessaire à la production de liquides anticoagulants par le foie isolé. Pour connaître quel est l'élément sanguin qui intervient, Delezenne fit circuler la peptone mélangée à de la lymphe dans le foie isolé ; le liquide recueilli reste incoagulable et retarde la coagulation *in vitro*. Les mêmes expériences, faites avec la lymphe débarrassée de leucocytes, donnent toujours au contraire un liquide qui précipite la coagulation *in vitro*.

Delezenne conclut de ces expériences que le concours simultané du leucocyte et de la cellule hépatique est nécessaire à la formation de la substance anticoagulante par le foie isolé.

Il restait à déterminer quelle est la part respective de chacun de ces éléments dans la production de l'incoagulabilité.

Depuis longtemps déjà, Samson-Himmelstjerna avait signalé qu'après une injection de peptone le nombre des leucocytes diminue beaucoup dans le sang du chien. Ce fait avait été confirmé depuis par de nombreux observateurs : Lœwit, Wright, Bruce, Athanasiu et Carvallo, etc. Delezenne, qui reprit cette étude, constata en effet que l'injection de peptone produit une hypoleucocytose qui peut faire tomber le nombre des globules blancs de 15.000 à 1.000 ou 500, par exemple, mais il vit en outre que tous les agents anticoagulants indirects étudiés produisent les mêmes effets.

Il démontra d'autre part, fait qui avait été nié par la plupart des observateurs pour l'hypoleucocytose peptonique, que cette hypoleucocytose est due à une destruction intense des leucocytes. Pour ce faire, il reprend tout d'abord l'étude

systématique de l'action de la peptone sur le sang *in vitro*, en se plaçant dans des conditions aussi voisines que possible de celles qui sont réalisées lorsqu'on provoque l'hypoleucocytose par injection dans les vaisseaux. Le sang d'un chien peut en effet être évalué au 1/13 de son poids ; par conséquent, 1 kilog. d'animal contient 75 cc. de sang, et à ces 75 cc. correspondent les 50 centigr. de peptone injectée. Or la peptone mélangée au sang *in vitro* dans cette proportion produit toujours une diminution considérable des leucocytes. Ainsi un échantillon de sang de 10 cc., additionné de 2 cc. de solution physiologique de Na Cl, contenait par exemple 13000 leucocytes par millim. cub. ; un même échantillon de sang, additionné de 2 cc. de solution peptonée, ne contenait plus que 4500 leucocytes

Mais, fait très curieux, avec des doses fortes de peptone, la leucolyse diminue. Bien plus, en solution à 20 °/₀, la peptone protège les leucocytes, puisqu'ils se détruisent beaucoup plus dans un échantillon de sang additionné de 20 cc. de sérum physiologique. Ce résultat intéressant explique pourquoi Wright, Halliburton et Brodie n'ont pas observé la leucolyse *in vitro* sous l'influence de la peptone : ils ont employé des doses trop fortes. Il explique de même pourquoi Camus et Gley ont obtenu l'incoagulabilité du sang *in vitro* en additionnant ce dernier de 15 °/₀ de peptone, puisque cette dose est conservatrice des leucocytes.

Delezenne obtient d'ailleurs la même leucolyse *in vitro* en ajoutant au sang les autres agents anticoagulants aux doses où ils sont injectés dans le torrent circulatoire [1].

[1] En comparant le nombre des leucocytes contenus dans le sang circulant après injection de peptone, et *in vitro* après addition de peptone, on remarque une notable différence. Le nombre des leucocytes contenus dans le sang circulant est toujours inférieur à celui du sang mis directement en contact avec la peptone. Delezenne explique cette différence en supposant que la vaso-dilatation

Ce fait de la leucolyse, rapproché des deux autres faits, déjà établis, de la présence nécessaire du foie et du leucocyte pour produire le phénomène de l'incoagulabilité du sang *in vivo* après injection de substances telles que la peptone, amène Delezenne à faire des considérations très intéressantes sur le mécanisme intime de cette action.

On sait que Schmidt a établi que le principe coagulateur du sang, le fibrin-ferment, est un produit de mort des leucocytes ; il a montré d'autre part qu'il existe dans les leucocytes un principe anticoagulant, la cytoglobine. De même, Lilienfeld a trouvé dans le noyau des leucocytes une substance, la nucléo-histone, qui se dédouble en deux substances antagonistes : la leuconucléine, qui est coagulante, et l'histone qui est anticoagulante. Partant de là, Delezenne suppose que la peptone, qui détruit les leucocytes, met en liberté, par cela même, leurs produits de désintégration, la leuconucléine et l'histone, dites encore plasmase et thrombase par Duclaux. Si ces deux substances restent en contact, comme cela se passe *in vitro*, elles s'équilibrent, ou plutôt, comme la plasmase l'emporte, la coagulation est plutôt accélérée. Mais si elles traversent le foie, comme cela arrive après injection de peptone, celui-ci, en vertu de sa fonction d'arrêt et dans un véritable but de défense, neutralise ou détruit la plasmase, et l'incoagulabilité apparaît. Cette théorie, appuyée sur des faits bien connus, établit un lien naturel entre les deux phénomènes qui président à l'action anticoagulante *in vivo*.

Des deux grands faits établis par les travaux de Delezenne, sur les actions anticoagulantes indirectes, l'un, le rôle

consécutive à l'injection de peptone permet aux leucocytes qui ont échappé à la destruction, de s'accumuler dans les capillaires. En produisant la vasodilatation par section sous-bulbaire de la moelle, il obtient en effet une hypoleucocytose assez sensible.

du foie, est admis sans conteste par tous les physiologistes, l'autre, le rôle de la leucolyse et la théorie qu'il en déduit, a suscité quelques objections.

Arthus, par exemple, fait remarquer que l'eau distillée et le sang laqué, qui sont leucolytiques, ne provoquent cependant pas en injection l'incoagulabilité du sang.

Delezenne répond que l'eau distillée est également hémolytique, et que ses expériences lui ont montré que, si l'on injecte, en même temps que la peptone, des substances hémolytiques telles que la bile, les sels biliaires, la saponine, etc., ou les produits de l'hémolyse, c'est-à-dire le sang laqué ou l'extrait de globules rouges, l'action de la peptone est très atténuée ou même supprimée. L'hémolyse a donc une action antagoniste de celle de la leucolyse, et pour qu'une substance leucolytique produise l'incoagulabilité, il faut qu'elle respecte les globules rouges. Delezenne a d'ailleurs remarqué que le sérum d'anguille, les venins, les toxines microbiennes ne donnent l'incoagulabilité qu'aux doses où ils ne touchent pas sensiblement les hématies. A doses élevées, ces substances détruisent intensivement les globules rouges et deviennent coagulantes.

Delezenne fournit d'ailleurs une preuve irréfutable du rôle de la leucolyse dans les actions anticoagulantes en préparant un sérum leucotoxique artificiel.

Un lapin injecté à plusieurs reprises de globules blancs de chien produit un sérum fortement toxique pour les leucocytes de cet animal, alors que le sérum normal correspondant est, pour ainsi dire, dénué de toute action. Or, le sérum d'un animal préparé acquiert des propriétés anticoagulantes en même temps que se développe son pouvoir leucolytique. Injecté dans les veines à très faible dose, ce sérum produit des phénomènes absolument identiques à ceux de la peptone : excitation, narcose, chute de pression, incoagulabilité du sang.

D'autre part, après l'ablation du foie, le sérum leucotoxique cesse de manifester son action. N'est-ce pas là une démonstration évidente que la leucolyse est le *primum movens* de l'incoagulabilité ?

Pour fournir à sa théorie de nouveaux éléments de démonstration, Delezenne étudie encore toute une série de sérums ou d'extraits d'organes, après s'être assuré qu'ils sont normalement toxiques pour les globules blancs du chien. C'est d'une façon générale le cas des sérums ou des extraits d'organes appartenant à des espèces éloignées, tels que le sérum des reptiles, des batraciens, l'hémolymphe ou les extraits d'organes d'un grand nombre d'invertébrés. Il constate à nouveau que tous ces agents sont fortement anticoagulants. Par contre, le sérum ou les extraits d'organes d'espèces voisines, dont le pouvoir leucotoxique pour les globules blancs du chien est relativement peu marqué, se montrent doués de propriétés anticoagulantes beaucoup plus faibles.

Enfin, et c'est par là que nous terminerons cette longue étude historique, Delezenne a constaté que l'immunité produite par une première injection de peptone ou d'extraits d'organes est due à la formation d'une véritable antitoxine qui protège les leucocytes contre l'action destructive de ces agents. Le sérum d'un animal immunisé transfusé dans le péritoine d'un animal neuf rend ce dernier réfractaire aux effets leucolytiques et par le fait à l'action anticoagulante de la peptone ou des extraits d'organes.

CHAPITRE II

Sur la possibilité d'obtenir chez tous les animaux des extraits d'organes doués de propriétés anticoagulantes

Nous avons vu dans l'historique que l'action anticoagulante des extraits d'organes, mise en évidence pour la première fois dans les expériences d'Heidenhain sur les muscles d'écrevisses, fut étendue un peu plus tard à toute une série d'extraits préparés avec des organes d'autres animaux. Nous rappellerons, à ce propos, les expériences de Contejean sur les effets anticoagulants de quelques extraits d'organes de mammifères, celles d'Abelous et Billard sur le foie des crustacés, celles de Camus sur les extraits d'escargots, de Camus et Lequeux sur l'extrait de vers de terre.

Ces observations correspondaient à une série de données pleines d'intérêt, mais elles avaient l'apparence de faits isolés, de curiosités expérimentales plutôt que d'exemples particuliers d'un fait beaucoup plus général.

On pouvait supposer à vrai dire, et cette hypothèse a été émise par divers expérimentateurs, que tous les extraits d'organes possèdent des propriétés anticoagulantes indirectes ; mais aucune recherche systématique n'avait été entreprise pour en fournir la preuve.

N'y avait-il pas d'ailleurs entre les différents organes d'un même animal, des différences d'activité plus ou moins mar-

quées correspondant à la constitution ou au rôle physiologique de ces organes.

D'autre part, le même organe considéré dans toute la série des êtres présentait-il toujours les mêmes propriétés ou la même activité? Enfin, le mécanisme d'action de ces extraits était-il le même dans tous les cas et semblable à celui des autres agents anticoagulants déjà étudiés?

Pour résoudre ces différentes questions, nous avons entrepris, sous la direction de notre maître, M. le professeur Delezenne, une série de recherches qui font l'objet de ce travail.

Dans ce chapitre, nous nous bornerons à montrer par quelques exemples pris systématiquement dans l'échelle animale qu'il existe chez les représentants des différents groupes des organes dont les extraits possèdent des propriétés anticoagulantes indirectes.

Cette étude nous permettra d'ailleurs de faire quelques remarques intéressantes que nous mettrons à profit dans le chapitre suivant.

Nous montrerons, en outre, que le mécanisme d'action de ces extraits d'organes est toujours identique à lui même et semblable à celui qui a été établi par Delezenne pour le peptone, l'extrait de muscles d'écrevisses, etc., et à ce propos nous insisterons tout particulièrement sur le rôle encore contesté de la leucolyse dans ces actions.

Un certain nombre d'expériences relatées dans ce chapitre (expériences relatives aux insectes, aux mollusques et aux oiseaux) nous ont été communiquées par M. Delezenne, qui nous a autorisé à les publier. Les autres expériences nous sont personnelles.

Technique. — Tous les extraits que nous avons étudiés ont été préparés par une méthode très analogue à celle

qu'avait employée Heidenhain dans ses recherches sur les muscles d'écrevisses.

Les organes à expérimenter étaient toujours pris sur des animaux préalablement saignés à blanc. Après avoir été coupés en petits morceaux, ils étaient mis en contact pendant 10 jours environ avec de l'alcool à 96° que l'on renouvelait plusieurs fois, puis ils étaient mis à sécher dans le vide sulfurique. Après dessiccation complète, les fragments étaient réduits en poudre fine au moyen d'un moulin à poivre, et cette poudre était conservée à l'abri de l'air jusqu'au jour où l'on voulait en faire usage.

Pour obtenir les extraits, on faisait macérer les poudres d'organes dans cinq fois leur poids environ d'eau salée physiologique pendant une demi-heure à 38°. Puis on faisait bouillir pendant 3 à 4 minutes avant de jeter sur un filtre. Le filtratum, en général transparent, était alors prêt à être injecté [1].

Nous nous sommes constamment servi du chien comme animal d'expérience. C'est en effet le seul parmi les animaux de laboratoire qui soit très sensible aux actions anticoagulantes. Après avoir découvert la veine jugulaire et l'artère carotide, nous introduisions dans cette dernière une canule, et nous recueillions un échantillon de sang normal. Le liquide à injecter était alors introduit par la veine jugulaire, et 5, 10, 15, 20 minutes environ après l'injection, on prélevait de nouveaux échantillons de sang dont on évaluait également le temps de coagulation. On avait soin de toujours noter

[1] Cette méthode présente l'avantage de fournir des extraits très actifs ne contenant qu'une très petite quantité de matières albuminoïdes. La plupart d'entre elles deviennent insolubles en effet par le contact prolongé avec l'alcool. Celles qui passent en solution pendant la macération, et qui sont coagulables par la chaleur°, se précipitent à la température d'ébullition, lorsqu'elle est de courte durée, l'ébullition ne diminue pas sensiblement en effet l'activité du principe actif des extraits.

soigneusement d'autre part les phénomènes réactionnels tels que l'excitation, la narcose, la chute de pression, qui se produisent habituellement chez l'animal dont le sang est rendu incoagulable. Enfin nous nous sommes assuré, dans tous les cas, que les extraits étudiés n'exerçaient aucune action suspensive appréciable sur la coagulation, lorsqu'ils étaient ajoutés directement au sang extrait des vaisseaux à doses correspondantes à celles qui étaient injectées dans le torrent circulatoire. La plupart d'entre eux précipitaient même la coagulation. En solution concentrée et à dose élevée, quelques extraits se sont montrés, il est vrai, capables de retarder très faiblement la coagulation du sang *in vitro*, mais ces particularités sont de trop peu d'importance pour que nous ayons à en tenir compte dans cette étude.

Nous avons choisi, pour la préparation des extraits d'organes, un ou plusieurs représentants dans les différents groupes de la série. Chez quelques animaux (insectes), nous avons préparé l'extrait avec l'animal entier. Chez la plupart des autres, nous avons étudié soit exclusivement le foie, soit le foie et les muscles, soit encore, lorsque la chose était facilement réalisable, un plus grand nombre d'organes. Chez les êtres les plus inférieurs que nous avons eus à notre disposition, les Cœlentérés, nous nous sommes borné à étudier l'action des extraits préparés avec les filaments mésentériques de l'actinie.

1° Cœlentérés

L'extrait dont nous nous sommes servi nous a été fourni obligeamment par M. Mesnil, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur. La poudre sèche, préparée avec les filaments mésentériques de plusieurs actinies (*Adamsia Rondeletti*), a été mise à macérer dans la solution physiologique de NaCl, mais

dans le cas particulier la macération n'a pas été soumise à l'ébullition.

Expérience I. — A un chien du poids de 3 kilog. 100 on prépare la carotide et la jugulaire.

Un échantillon normal de sang prélevé dans la carotide coagule en 16 minutes.

On injecte alors par la jugulaire un extrait d'actinies correspondant à 0 gr. 9 de filaments mésentériques. L'animal présente une assez forte excitation, mais une faible chute de pression.

Les échantillons de sang recueillis 5. 10 et 15 minutes après l'injection sont encore liquides au bout de 4 heures. Mais il existe quelques adhérences sur les parois du verre. Au bout de 10 heures, la coagulation est complète.

2° Insectes

Les expériences relatives à l'action des extraits d'insectes ont été faites pour la plupart avec la sauterelle (*Locusta cantans*) très répandue aux environs de Montpellier, ou avec la courtillère (*Gryllotalpa vulgaris*). En raison de la difficulté d'obtenir isolément chez ces animaux les différents organes pour en faire l'étude, les extraits ont toujours été faits avec l'animal entier.

Expérience II. — A un chien du poids de 4 kil. 900 on injecte un extrait de sauterelles correspondant à 1 gram. de produit sec par kilog. L'animal présente une excitation très vive, suivie d'une narcose profonde, mais la chute de pression est relativement peu marquée. Un échantillon de sang recueilli avant l'injection coagulait en 14 minutes 30 secondes. Les échantillons recueillis 5, 10 et 15 minutes après l'injection sont encore liquides au bout de 24 heures.

Expérience III. — Un chien de 7 kilogr. 250 reçoit l'extrait de 0 gr. 50 de poudre de sauterelles par kilogr. Avant l'injection la coagulation se fait en 11 minutes. Les échantillons recueillis 5 et

10 minutes après sont encore liquides au bout de 5 heures ; ils ne sont trouvés coagulés que le lendemain, c'est-à-dire 24 heures environ après l'expérience.

3° Crustacés.

Nous croyons utile de rappeler que les premiers extraits d'organes, dont l'action anticoagulante a été étudiée, ont été préparés avec les muscles d'écrevisses. On a signalé depuis que le foie de cet animal possède la même propriété. De notre côté, nous avons préparé des extraits faits avec le foie et les muscles du tourteau *(Cancer pagurus)*.

Les résultats de ces expériences présentent quelque intérêt, en raison de l'énorme différence que nous avons observée entre l'action anticoagulante du foie et celle des muscles.

Expérience IV. — A un chien du poids de 8 kil. 950, on injecte dans la jugulaire l'extrait de 0 gr. 25 par kilogr. de poudre de foie de tourteau. L'animal présente une excitation extrêmement vive, suivie d'une narcose profonde et d'une très forte chute de pression. Les échantillons de sang recueillis 5, 10 et 15 minutes après l'injection sont complètement incoagulables.

Expérience V. — Un chien, du poids de 5 kil. 550, reçoit dans la jugulaire l'extrait de 1 gr. 50 par kilogr. de poudre de muscles de tourteau. L'animal présente un peu d'excitation, pas de narcose et une légère chute de pression. Un échantillon de sang recueilli avant l'injection se coagulait en 29 minutes. Ceux qui sont recueillis 5 et 10 minutes après l'injection coagulent en 42 et 34 minutes.

La différence considérable des résultats obtenus avec le foie et les muscles du tourteau nous a conduit à nous demander si l'extrait de muscles d'écrevisses possède réellement l'activité considérable qu'Heidenhain et Delezenne

lui ont accordée, et s'il ne faut pas incriminer la présence, dans les extraits qu'ils ont étudiés, soit d'une petite quantité de foie, soit encore la présence de quelque autre organe actif.

Si on ne prend pas de grandes précautions, en effet, en isolant les muscles voisins de l'abdomen, on enlève facilement avec eux quelques fragments d'organes viscéraux, et cela suffit pour obtenir des extraits beaucoup plus actifs que ne le sont réellement les extraits musculaires. En fait, tandis que Heidenhain et Delezenne indiquent qu'une dose de 0 gr. 40 à 0 gr. 50 d'extrait de muscles d'écrevisses par kilogramme suffit pour rendre le sang incoagulable, nous voyons que, dans l'expérience suivante, la même dose d'un extrait de muscles soigneusement isolés ne donne qu'un faible retard de coagulation, il nous a été nécessaire d'atteindre 1 gr. par kgr. pour obtenir une incoagulabilité complète.

Expérience VI. — Un chien, pesant 4 kil. 800, reçoit l'extrait de 0,40 par kilogr. de muscles d'écrevisses. Le sang recueilli aussitôt avant l'injection se coagulait en 13 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont complètement coagulés au bout de 1 h. 15 et 40 minutes.

Expérience VII. — Un chien, du poids de 5 kil. 900 reçoit 1 gr. par kilogr. du même extrait. Les échantillons de sang recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont encore liquides au bout de 24 heures.

4° Mollusques,

Les recherches de Camus sur l'escargot ont montré que les extraits d'organes des mollusques gastéropodes possèdent des propriétés anticoagulantes très énergiques. Les résultats suivants, qui ont été obtenus avec l'extrait de foie d'un mollusque céphalopode, le poulpe, méritent d'en être rapprochés.

Expérience VIII. — Un chien de 3 kilogr. 300 reçoit dans la jugulaire un extrait correspondant à 1 gr. 15 de foie de poulpe, soit 0 gram. 35 par kilogramme. L'animal présente une violente excitation, suivie d'une narcose profonde, et une très forte chute de pression. Le sang prélevé avant l'injection coagulait en 19 minutes. Les échantillons recueillis 5, 10 et 15 minutes après l'injection restent incoagulables jusqu'à putréfaction.

Expérience IX. — Un chien de 6 kilogr. 800 reçoit un extrait correspondant à 1 gram. 5 de foie de poulpe, soit 0 gram. 20 par kilogramme environ. Aussitôt l'injection, excitation très forte, narcose et chute de pression. Les échantillons de sang recueillis 5, 10 et 15 minutes après l'injection sont encore parfaitement liquides au bout de 48 heures.

5° Poissons.

Chez les poissons, nous avons choisi comme sujet d'étude la carpe, en raison de la facilité avec laquelle on peut se procurer cet animal vivant au laboratoire. Il était nécessaire, en effet, que les organes utilisés fussent pris tout à fait frais chez les animaux avant d'être soumis aux manipulations habituelles.

D'autre part, cet animal se prêtait très bien, en raison de sa taille et de son prix relativement modéré, à l'étude comparative des divers extraits d'organes. Il nous a suffi, par exemple, pour essayer l'extrait de la rate de carpe, qui est un organe fort peu volumineux, d'avoir à notre disposition 5 ou 6 de ces animaux.

Nous avons étudié successivement l'action des extraits de foie, de rate, de rein, de muscle et d'ovaire de carpe.

Expérience X. — *Foie.* — A un chien de 6 kilogr., on injecte dans la jugulaire un extrait correspondant à 0 gram. 7 de foie de carpe par kilogramme.

L'animal présente une vive excitation, suivie d'une faible narcose, mais d'une très forte chute de pression. Des échantillons de sang prélevés 5 et 10 minutes après l'injection restent incoagulables jusqu'à putréfaction D'autres échantillons recueillis 4 heures plus tard se coagulent en 35 minutes.

Expérience XI.— *Foie.* — Un chien de 6 kil. 100 reçoit, dans la jugulaire 0 gr. 35 par kilogr. du même extrait. Excitation assez forte, suivie de narcose. La chute de pression est très peu marquée. Un échantillon de sang normal s'est coagulé en 25 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont encore liquides au bout de 4 heures, mais on observe quelques adhérences sur le verre; après 19 heures, ils donnent un caillot mou, subissant la fibrinolyse.

Expérience XII. — *Rate.* — Un chien de 6 kil. reçoit un extrait correspondant à 2 gr. 3 de rate de carpe, soit 0 gr. 35 par kilogr. L'animal présente une excitation très vive, puis une narcose profonde et une forte chute de pression. Le sang normal se coagulait en 35 minutes. Un échantillon recueilli quelques minutes après l'injection n'est complètement coagulé qu'au bout de 28 heures.

Expérience XII.— *Rein.* — A un chien de 3 kil. 500, on injecte un extrait correspondant à 0.7 de rein de carpe par kilogr. Excitation assez vive, narcose peu marquée, chute de pression. Le sang recueilli après l'injection n'est complètement coagulé qu'au bout de 36 heures.

Expérience XIV.— *Muscles.* — Un chien de 6 kil. 280 reçoit un extrait correspondant à 0 gr. 7 de muscles de carpe par kilogr. L'animal présente un peu d'excitation, mais pas de narcose ni de chute de pression. Un échantillon de sang recueilli 5 minutes avant l'injection coagulait en 25 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes plus tard coagulent également en 25 minutes.

Expérience XV. — Un chien de 4 kil. 200 reçoit un extrait correspondant à 7 gr. 7 de muscles de carpe, soit 1 gr. 8 par kilogr. Excitation faible, narcose, légère chute de pression. Un échantillon de sang normal coagulait en 35 minutes. Un autre échantillon recueilli 5 minutes après l'injection coagulait en une heure.

Expérience XVI. — *Ovaire*. — Un chien de 6 kil. 200 reçoit un extrait correspondant à 18 gr. d'ovaire de carpe, soit 3 gr. par kil. L'animal présente une excitation assez longue, un peu de narcose et une chute de pression très faible. Le sang pris avant l'injection était complètement coagulé au bout de 25 minutes. Les échantillons prélevés après l'injection se coagulent au bout de 53 minutes.

Il ressort de ces expériences que tous les organes de la carpe sont loin d'avoir la même activité anticoagulante.

Tandis que l'extrait de foie, injecté à une dose correspondant à 0 gr. 7 d'organe sec, produit l'incoagulabilité parfaite, et donne encore un retard de 17 h. à la dose de 0 gr. 35, que la rate agit encore mieux à la même dose, les muscles ne produisent à la dose de 2 gr. qu'un effet à peine appréciable. Enfin, l'ovaire injecté à dose plus élevée encore est pour ainsi dire sans action.

Ces expériences nous montrent que les extraits d'organes d'un même animal, préparés par des procédés identiques, sont loin de posséder la même activité, et que certains d'entre eux paraissent même dépourvus d'action anticoagulante.

Le retard de 18 minutes observé avec la dose considérable de 3 gr. par kil. d'extrait d'ovaire de carpe aurait pu se produire tout aussi bien, si l'on s'était borné à injecter isolément la quantité relativement considérable d'eau salée physiologique qui a été nécessaire pour faire la macération.

6° Batraciens.

Nous n'avons étudié chez ces animaux que le foie de la salamandre (*salamandra maculosa*).

Expérience XVII. — Un chien de 4 kilogr. 100 reçoit dans la jugulaire un extrait correspondant à 0 gram. 6 de foie de salamandre par kilogr. Excitation, vomissements, narcose profonde, chute

de pression considérable. Un échantillon de sang prélevé avant l'injection coagule en 17 minutes.

Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont encore liquides au bout de 48 heures.

7° Reptiles.

Chez les reptiles; nous nous sommes borné également à faire l'étude de l'action des extraits de foie de tortue (*Testudo græca*).

Expérience XVIII. — Un chien de 4 kilogr. 400 reçoit dans la jugulaire un extrait correspondant à 1 gram. 5 de foie de tortue par kilogr. Excitation faible, narcose profonde, chute de pression très forte. Le sang normal se coagulait en 10 minutes. Les échantillons recueillis 5, 10 et 15 minutes après l'injection restent incoagulables jusqu'à putréfaction.

8° Oiseaux.

Nos recherches ont porté exclusivement sur les effets d'extraits de foie et de muscles de canard.

Expérience XIX — Un chien de 6 kilogr. 100 reçoit dans la jugulaire une injection d'extrait de foie de canard correspondant à 2 gram par kilogr.

L'animal présente une légère excitation et une chute de pression peu marquée. Avant l'injection, le sang se coagulait en 24 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection présentent des adhérences au bout de quelques minutes, mais restent partiellement liquides pendant 3 heures 45 environ.

Expérience XX. — A un chien de 4 kilogr. 900 on injecte dans la jugulaire un extrait correspondant à 2 gram. de muscles de canard par kilogr. L'animal présente une légère excitation, mais pas de chute de pression. Un échantillon de sang prélevé quelques minutes avant l'injection s'est coagulé en 17 minutes. Les échantillons

recueillis 5 et 10 minutes après l'injection se coagulent en 19 et 14 minutes environ.

Nous avons volontairement laissé de côté dans ce chapitre l'étude de l'action des extraits d'organes de mammifères. Nous savons déjà par les expériences d'Heidenhain, de Contejean et de Delezenne que certains d'entre eux possèdent des propriétés anticoagulantes. Il n'était intéressant d'en fournir de nouveaux exemples qu'en faisant une étude systématique de la comparaison de leur activité chez le même animal, et c'est précisément ce que nous voulons faire dans le chapitre suivant.

Les nombreuses expériences que nous venons de rapporter prouvent, d'une façon évidente, que tous les animaux sont capables de fournir des extraits d'organes possédant des propriétés anticoagulantes indirectes, et que l'action des extraits étudiés jusqu'ici (muscles ou foie d'écrevisses, escargots, vers de terre) ne constitue que quelques exemples particuliers d'un fait beaucoup plus général.

Ces expériences nous montrent, d'autre part, que s'il est possible d'obtenir, chez tous les animaux, certains extraits doués de propriétés anticoagulantes énergiques, on aurait tort de supposer que tous les organes d'un même animal présentent, à cet égard, une égale activité. Tandis que certains d'entre eux, en effet, manifestent leur action lorsqu'ils sont employés à dose très faible, d'autres agissent à peine ou sont même dépourvus de toute action, lorsqu'ils sont employés à dose élevée. Il semble donc, et c'est ce que nous nous proposons de démontrer dans le chapitre suivant, qu'il existe une véritable hiérarchie des organes au point de vue de leur action empêchante sur la coagulation du sang.

D'autre part, nous voyons que des organes ayant la même

valeur morphologique, le foie par exemple, présentent des degrés d'activité très variables, suivant qu'ils proviennent d'animaux occupant un rang plus ou moins élevé dans la série. Tandis que le foie des oiseaux, par exemple, ne manifeste qu'une action très faible, même lorsqu'il est employé à forte dose, celui des reptiles est déjà beaucoup plus actif. Le foie de la carpe et surtout celui des invertébrés se distinguent, enfin, par une activité plus grande encore.

Mais il est utile de remarquer immédiatement que, chez ces animaux, la glande hépatique n'a pas seulement la valeur morphologique et physiologique du foie des animaux supérieurs ; eu égard à sa fonction, cet organe est, en effet, un véritable hépato-pancréas, et la comparaison de son action doit être faite tout aussi bien avec le pancréas qu'avec le foie des animaux occupant un rang plus élevé dans l'échelle des êtres, et chez lesquels les organes présentent des degrés de différenciation de plus en plus marqués.

Ces remarques, sur lesquelles nous avons voulu, dès maintenant, appeler l'attention, ont été le point de départ de nouvelles recherches, que nous développerons dans un chapitre spécial. Ces recherches ont eu précisément pour but de montrer que les variations de l'activité anticoagulante des différents organes d'un même animal, ou les variations d'un même organe, considéré dans la série, sont en rapport, avant tout, avec la valeur physiologique, avec la fonction de l'organe envisagé.

Il nous reste maintenant à examiner si les divers extraits que nous avons étudiés manifestent leurs effets suspensifs sur la coagulation du sang par un processus identique à celui établi précédemment par Delezenne, pour toute une série de substances anticoagulantes indirectes, et en particulier pour quelques extraits d'organes. Nous avons vu dans l'historique que toutes ces substances agissent par

l'intermédiaire du foie, et que, d'autre part, leur action anticoagulante est subordonnée à leurs propriétés leucolytiques. Delezenne a montré, en effet, que la leucolyse est le *primum movens* de l'incoagulabilité. Nous avons à rechercher : 1° si le foie joue un rôle dans l'action des extraits d'organes dont nous avons signalé les propriétés anticoagulantes ; 2° si tous ces extraits sont leucolytiques, et s'il existe bien un rapport entre leur pouvoir de destruction des globules blancs et leur effet sur la coagulation du sang.

Dans ce but, nous avons étudié tout d'abord comment se comportent les extraits les plus actifs que nous avions à notre disposition, lorsqu'ils sont injectés chez des chiens auxquels on a pratiqué préalablement l'extirpation du foie. Nous avons constaté que dans ces conditions les extraits ne manifestent plus leurs effets anticoagulants habituels. Les quelques exemples rapportés ci-dessous suffiront pour mettre très nettement ces faits en évidence.

Expérience XXI. — A un chien de 6 kilog. 350, on injecte 0 gram 06 de chlorhydrate de morphine sous la peau, puis on extirpe le foie. Aussitôt l'opération terminée, on prélève un échantillon de sang dans la carotide ; celui-ci se coagule en 19 minutes. On injecte alors un extrait correspondant à 6 gram. de poudre de sauterelles; cet extrait était le même que celui qui avait été employé dans l'expérience II. Les échantillons de sang recueillis 5 et 10 minutes après l'injection se coagulent en 17 et 14 minutes ; les caillots sont toutefois un peu mous. A l'autopsie, on constate qu'il reste 3 gram. de foie.

Expérience XXII. — A un chien de 4 kilog. 800, préalablement morphiné, on extirpe le foie. Un échantillon de sang pris immédiatement après l'opération coagule en 8 minutes. On injecte alors un extrait correspondant à 1 gram. 2 de foie de tortue par kilog. Cet extrait était le même que celui qui avait servi dans l'expérience XVII. Un échantillon de sang recueilli 5 minutes après l'injection était complètement coagulé en 7 minutes 1/2. L'animal

qui marchait encore dans le laboratoire 3 heures après l'opération est sacrifié. A l'autopsie, on constate que le foie a été extirpé à moins d'un gramme près.

Expérience XXIII. — On extirpe le foie à un chien morphiné du poids de 9 kilog. 200. Puis on recueille un échantillon de sang, qui se coagule en 23 minutes. On injecte ensuite par la jugulaire un extrait correspondant à 1 gram. 8 de foie de poulpe, soit 0 gram. 20 environ par kilog. Les échantillons de sang prélevés 5 et 10 minutes après l'injection se coagulent en 19 et 13 minutes ; les caillots sont cependant un peu mous et présentent une certaine tendance à la fibrinolyse. A l'autopsie, on constate qu'il reste 11 gram. de foie environ ; la plus grande partie est toutefois fortement stricturée par les ligatures.

Il nous suffira de quelques expériences également pour montrer que, parmi ces extraits, ceux qui sont doués de propriétés anticoagulantes sont en même temps leucolytiques, et que leur action sur la coagulation est bien subordonnée à leur pouvoir destructeur des globules blancs.

A ceux qui refusent d'accepter entre ces phénomènes un rapport de causalité, nous pourrions, sans doute, nous borner à opposer soit les expériences de Delezenne, qui montrent que la présence des leucocytes dans le foie est nécessaire pour l'obtention des liquides anticoagulants, soit encore celles qui sont relatives à l'action anticoagulante des sérums leucolytiques artificiels, mais ce ne serait que rééditer des faits bien établis. Nos expériences nous fournissent des éléments de démonstration plus simples. S'il n'existe pas toujours, en effet, entre les divers phénomènes qui accompagnent habituellement l'incoagulabilité un parallélisme étroit ; si, dans certains cas, l'excitation, la narcose, la chute de pression manquent ou sont à peine marquées, alors que le sang est parfaitement incoagulable ; et si, dans d'autres, on observe fréquemment l'un ou l'autre de ces phénomènes sans que la

coagulation soit modifiée, on trouve toujours, au contraire, un rapport des plus étroits entre l'intensité de la leucolyse et la durée de l'incoagulabilité.

Un extrait qui rend le sang indéfiniment incoagulable, par exemple, fait toujours tomber le nombre des globules blancs de 10,000 ou 12,000 à 800 ou à 500. Un extrait qui ne produit que des retards de coagulation de quelques heures diminuera encore le plus souvent les leucocytes de moitié ; un extrait complètement inactif sur la coagulation ne modifiera pas le chiffre des leucocytes, ou, tout au moins, ne le modifiera pas plus que ne le fait une substance indifférente quelconque lorsqu'elle est injectée dans les vaisseaux. De sorte que, si nous pouvons affirmer qu'il existe chez tous les animaux des organes dont les extraits sont anticoagulants, nous avons le droit d'ajouter que cette propriété n'appartient qu'aux organes dont les extraits sont leucotoxiques. Les résultats des expériences suivantes suffiront, je l'espère, pour légitimer cette conclusion.

Expérience XXIV. — A un chien de 3 kil. 850, on recueille un échantillon de sang. On y trouve 12.600 leucocytes par mmc., la coagulation s'effectue en 7 minutes. On injecte un extrait correspondant à 0,80 de poudre de sauterelles par kilog. Les échantillons, recueillis cinq minutes après l'injection, restent indéfiniment incoagulables. On n'y trouve plus que 900 leucocytes.

Expérience XXV. — A un chien de 6 kgr. 850 on injecte un extrait correspondant à 0 gr. 30 de foie de tourteau par kgr. Excitation très forte, narcose, chute de pression considérable. Le nombre des leucocytes avant l'injection était de 11.600 par m.m.c., et le sang se coagulait en 19 minutes Les échantillons prélevés 5 minutes après l'injection restent indéfiniment incoagulables. On n'y trouve que 800 leucocytes par m.m.c.

Expérience XXVI. — Un chien de 4 kgr. 900 reçoit l'extrait de 4 gr. 9 de muscles de tourteau, soit 1 gr. par kgr. Excitation très

vive, peu de narcose, mais chute de pression assez sensible. Le nombre des leucocytes avant l'injection était de 9.800 par mm.c., et le sang se coagulait en 12 m.; 5 m. après l'injection, on trouve 7.600 leucocytes et la coagulation se fait en 23 minutes.

Expérience XXVII. — Un chien de 3 kgr. 350 reçoit dans la jugulaire un extrait correspondant à 3 gr. de foie de carpe, soit 0 gr. 75 par kilog. L'animal présente une excitation peu marquée, une faible narcose, mais une assez forte chute de pression. Le sang normal recueilli 5 minutes avant l'injection se coagulait en 30 minutes, et contenait 8.000 leucocytes par mm.c. Un nouvel échantillon prélevé 5 m. plus tard reste indéfiniment incoagulable. Il contenait 375 leucocytes par mm.c.

Expérience XXVIII. — Un chien de 8 kilogr. 220 reçoit dans la jugulaire l'extrait de 1 gram. de muscles de carpe par kilogr. Il ne présente qu'une très faible réaction. Le nombre des leucocytes avant l'injection était égal à 8000 par millim. cub. Les échantillons recueillis 5 minutes après injection donnent 7000 leucocytes et un retard de coagulation sur l'échantillon normal de quelques minutes seulement.

Ces expériences, dont il nous paraît inutile de multiplier les protocoles, peuvent suffire à elles seules pour montrer le rapport étroit qui unit la leucolyse *in vivo* et l'incoagulabilité. On pourrait objecter, il est vrai, que la disparition des leucocytes du sang circulant ne correspond pas à une destruction de ces éléments, mais est plutôt la conséquence de leur migration dans les organes.

Nous rappelons que, pour prévenir cette objection, Delezenne a démontré que l'action leucolytique des agents anticoagulants indirects peut être mise facilement en évidence sur le sang *in vitro*. Il suffit pour cela d'ajouter au sang, aussitôt après la prise, les substances actives à doses correspondantes à celles qui sont injectées dans le torrent circulatoire.

En expérimentant quelques-uns de nos extraits sur le sang *in vitro*, il nous a été facile de faire la même observation.

C'est ce qui ressort très nettement, par exemple, de l'expérience suivante :

Expérience XXIX. — A un chien de 4 kilogr. 700 on prélève un échantillon de sang de 20 cent. cub. que l'on divise rapidement en deux parties égales. A l'une on ajoute 2 cent. cub. d'extrait de sauterelles (macération dans NaCl à 7 p. °/₀₀ dans les proportions de 1 gr. de poudre pour 10 d'eau salée); à l'autre, 2 cent. cub. de solution physiologique. Après 1 minute de contact, on fait la numération des globules blancs dans les deux échantillons. L'échantillon additionné d'extrait ne contient que 5.200 leucocytes par millim. cube, alors que le témoin en contient 14.600.

Dans ses recherches sur l'action anticoagulante des injections intra-veineuses de lait, Camus fait remarquer que « la théorie de Delezenne ne peut expliquer tous les cas d'incoagulabilité indirecte, puisque des substances comme le lait, qui n'ont vraisemblablement pas d'action destructive sur les cellules du sang, attendu que *in vitro* elles ne modifient pas le temps de la coagulation, peuvent *in vivo* déterminer l'incoagulabilité indirecte ».

Bien que cette étude soit un peu en dehors de l'ordre des recherches que nous nous sommes imposées, nous avons voulu savoir si le mode d'action des injections de lait sur la coagulation du sang ne rentre pas dans le cadre général des actions anticoagulantes indirectes. Il est utile de rappeler que l'action des injections intra-veineuses de lait est assez inconstante, et que l'on observe de très grandes différences au point de vue des résultats suivant les animaux et suivant la provenance des laits étudiés.

Quoi qu'il en soit, nous avons constamment observé que les injections de lait qui produisent un retard appréciable

de la coagulation, diminuent en même temps le nombre des leucocytes du sang circulant.

L'expérience suivante ne laissera aucun doute à cet égard.

Expérience XXX. — A un chien de 9 kilogr. 650 on injecte 5 c.c. par kilogr. de lait de vache préalablement débarrassé des matières grasses par centrifugation. Avant l'injection, le sang se coagulait en 14 minutes et contenait 12.500 leucocytes. Les échantillons recueillis 5 minutes après l'injection ne sont complètement coagulés qu'au bout de 2 heures 40. Ils contiennent 5,600 leucocytes.

En étudiant l'action exercée par le lait sur le sang *in vitro*, nous avons pu nous rendre compte que ce liquide provoque bien la destruction des globules blancs. L'expérience donne les résultats les plus nets lorsqu'on a affaire à un lait qui se montre lui-même relativement actif sur la coagulation.

Expérience XXXI. — A un chien de 7 kilogr. 350 on prélève un échantillon de sang de 20 c.c., que l'on divise en deux parties égales. A l'une on ajoute 1 c.c. de lait, à l'autre 1 c.c. de solution physiologique.

Après mélange et contact d'une minute, on fait la numération. L'échantillon additionné de lait contient 8.600 leucocytes, tandis que le témoin en renferme 13.500. Le même animal reçoit ensuite en injection intra-veineuse 5 c. c. du même lait par kilogramme. Le sang prélevé 5 minutes après l'addition n'est complètement coagulé qu'au bout de 4 heures 20.

Ces expériences lèvent donc l'objection de Camus, et démontrent que les produits de sécrétion des organes agissent sur la coagulation comme les organes eux-mêmes, c'est-à-dire suivant le processus général qui a été mis en évidence par Delezenne pour tous les agents anticoagulants indirects.

CHAPITRE III

Etude comparative de l'activité anticoagulante des divers extraits d'organes d'un même animal.

Nous avons eu déjà l'occasion de faire remarquer, dans le chapitre précédent, que si tous les animaux sont capables de fournir des extraits d'organes doués de propriétés anticoagulantes indirectes, les différents organes d'un même animal sont loin de posséder, à cet égard, la même activité. Nous rappellerons, pour ne citer que quelques exemples, les différences considérables que l'on observe entre le foie et les muscles du tourteau, celles non moins évidentes qui existent entre la rate, le foie, le rein, les muscles et l'ovaire de la carpe.

Ces résultats pouvaient déjà nous permettre d'établir, au moins provisoirement, une comparaison entre l'activité des différents organes d'un même animal, mais ils ne nous montraient aucun rapport entre les propriétés anticoagulantes des organes et leurs fonctions. Pour mettre ce rapport nettement en évidence, il était nécessaire de s'adresser aux êtres les plus élevés en organisation, c'est-à-dire à ceux dont les organes atteignent le maximum de différenciation.

Chez les invertébrés, tels que les mollusques et les crustacés, et chez les vertébrés inférieurs eux-mêmes, il existe en effet toute une série d'organes qui, au point de vue de leurs fonctions, constituent un véritable complexe physiolo-

gique, dont l'équivalent, chez les mammifères, est représenté par plusieurs organes complètement différenciés. Le foie des crustacés et des mollusques, par exemple, n'a pas seulement la valeur de la glande hépatique des mammifères, il correspond également, eu égard à ses propriétés diastasiques, au pancréas de ces animaux. Chez les poissons, nous retrouvons, chez certaines espèces, la même confusion du foie et du pancréas. Les travaux de Weber ont montré que chez la carpe, animal que nous avons précisément étudié dans le chapitre précédent, l'extrait de foie possède la triple action fermentaire du suc pancréatique des animaux supérieurs. Les recherches de Legouis ont nettement établi d'autre part que, chez ce poisson, les tissus du foie et du pancréas sont mêlés, « le tissu pancréatique pénétrant » à travers la substance du foie comme les racines d'un » arbre pénètrent dans le sol. »

D'autre part, les ganglions lymphatiques, qui chez les mammifères fournissent, ainsi que nous le verrons, des extraits anticoagulants extrêmement actifs, n'existent que chez les vertébrés supérieurs. Chez les vertébrés inférieurs, ils sont représentés par des inclusions lymphoïdes (glandes lymphatiques périphériques de Brucke ; glandes lymphoïdes intra ou périviscérales de Fleury), ayant leur siège dans l'épaisseur même ou dans la paroi des organes.

Pour ne citer que les exemples sur lesquels nous aurons à revenir, je mentionnerai les inclusions lymphoïdes du rein des poissons Teléostéens et celles du foie des Batraciens.

Chez les invertébrés, les organes lymphoïdes existent également soit à l'état d'inclusion, soit sous forme d'annexes d'autres organes.

Il nous suffit de rappeler, à cet égard, la glande néphridienne décrite par R. Perrier chez certains mollusques ; la glande de l'oreillette ou l'organe aortique de quelques crus-

tacés; les glandes branchiales, la glande du pied, les glandes périvasculaires, etc., de divers invertébrés [1].

Ces considérations n'étaient pas inutiles pour montrer l'importance qu'il y avait de choisir les mammifères pour une étude systématique de l'action comparée des extraits d'organes. Nous aurons, d'ailleurs, à y faire appel quand nous voudrons rapprocher les résultats obtenus avec les extraits d'organes de ces animaux, de ceux que nous ont fournis les extraits préparés avec les organes des invertébrés ou des vertébrés inférieurs.

Pour cette étude, nous nous sommes tout particulièrement adressé aux organes du porc. La facilité avec laquelle on peut se les procurer frais et en grande quantité dans les abattoirs, nous a permis de multiplier les expériences et d'en contrôler plusieurs fois les résultats. Nos extraits étaient préparés suivant la même technique que celle qui est indiquée en détail dans le précédent chapitre. Comme il s'agissait d'une étude comparative que nous tenions à faire aussi rigoureusement que possible, nous avons toujours eu soin, pour tous nos extraits, d'opérer exactement de la même façon. Les organes, pris autant que possible chez le même animal, étaient mis en contact avec l'alcool pendant le même temps; après avoir été desséchés et réduits en poudre, ils étaient mis à macérer, pendant une demi-heure exactement, à l'étuve à 38°, dans l'eau salée physiologique, puis soumis à l'ébullition pendant trois minutes. C'est le liquide filtré que nous injections, sans autre préparation, dans les veines du chien.

Dans un certain nombre de cas, nous avons fait parallèle-

[1] Pour la bibliographie de cette question, voir : Cuenot, Études sur le sang et les glandes lymphatiques de la série animale. *Archives de Zoologie expérimentale*, t. VII, 1889, p. 50 — et : Les globules sanguins et les organes lymphoïdes des invertébrés, *Archives d'Anatomie microscopique*, 1897, p. 153.

ment des macérations dans l'eau salée et des macérations dans l'eau chlorhydrique à 2 pour 1000. Ces dernières étaient faites et employées de la même façon que les macérations dans l'eau salée. On se bornait simplement à les neutraliser exactement par le carbonate de soude avant de les injecter aux animaux. D'une façon générale, les extraits d'organes, dont les macérations dans l'eau salée étaient inactives, ont donné des macérations chlorhydriques inactives également. L'estomac a cependant fait exception, ainsi que nous le verrons plus loin.

Ainsi que le démontrent les expériences suivantes, un certain nombre d'organes nous ont fourni des extraits particulièrement actifs.

Ces organes sont le pancréas, la muqueuse stomacale, la rate et les ganglions lymphatiques.

Expérience XXXII. — *Pancréas.* — A un chien du poids de 6 kilogr. 570 on injecte un extrait correspondant à 2 gr. de pancréas par kilogr. L'animal présente une forte excitation suivie de narcose, et une chute considérable de la pression sanguine. Un échantillon de sang recueilli 5 minutes avant l'injection s'est coagulé en 35 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection restent incoagulables jusqu'à putréfaction

Expérience XXXIII. — *Pancréas.* — Chien du poids de 4 kil. 900, reçoit un extrait de pancréas correspondant à 1 gr. par kilogr. Excitation, narcose, chute de pression. Le sang normal s'est coagulé en 14 minutes. Les échantillons prélevés 5 et 10 minutes après l'injection restent incoagulables jusqu'à putréfaction.

Expérience XXXIV. — *Pancréas.* — Chien du poids de 7 kil. 400, reçoit un extrait correspondant à 0 gr. 50 de pancréas de porc par kilogr. Excitation, narcose, chute de pression relativement peu marquée. Le sang normal s'est coagulé en 18 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont encore partiellement liquides au bout de 16 heures. Ils sont complètement coagulés au bout de 24 heures.

Expérience XXXV. — *Ganglions mésentériques.* — Chien du poids de 6 kil. 350, reçoit un extrait correspondant à 1 gr. 50 de ganglions mésentériques de porc par kilogr. Excitation, narcose, chute de pression très forte. Le sang normal s'est coagulé en 13 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont encore parfaitement liquides au bout de 48 heures.

Expérience XXXVI. — *Ganglions mésentériques.* — Chien du poids de 5 kilogr. 200, reçoit un extrait correspondant à 1 gramme de ganglions mésentériques de porc par kilogr. Excitation, narcose, forte chute de pression. Le sang normal est coagulé en 35 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont encore liquides au bout de 24 heures On les trouve complètement coagulés au bout de 39 heures.

Expérience XXXVII. — *Rate.* — Un chien de 5 kilogr. 600 reçoit un extrait de rate de porc, correspondant à 2 gr. de produit sec par kilogr. Excitation très vive, narcose, chute de pression considérable. L'échantillon de sang normal s'est coagulé en 21 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont encore liquides au bout de 48 heures.

Expérience XXXVIII. — *Rate.* — Un chien de 7 kilogr. reçoit une injection du même extrait, correspondant à 1 gr. de rate par kilogr. Excitation très forte, narcose et chute de pression relativement peu marquées. Le sang normal s'est coagulé en 11 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont encore liquides au bout de 12 heures, mais présentent quelques adhérences. Ils sont trouvés complètement coagulés au bout de 18 heures.

L'extrait de la muqueuse stomacale préparé dans les mêmes conditions, c'est-à-dire après macération dans l'eau salée physiologique, s'est montré très faiblement actif ; mais nous avons réussi à obtenir avec cet organe des extraits possédant des propriétés anticoagulantes très énergiques, en faisant les macérations dans une solution chlorhydrique à 2 °/₀₀. Le liquide filtré, exactement neutralisé, puis soumis

à l'ébullition pendant quelques minutes, agit sensiblement aux mêmes doses que les macérations de pancréas, de ganglions lymphatiques ou de rate, faites dans les mêmes conditions.

L'expérience suivante se rapporte à un extrait de muqueuse stomacale préparé dans l'eau salée physiologique ; les deux autres ont trait à des macérations chlorhydriques de la même muqueuse.

Expérience XXXIX. — *Muqueuse stomacale.* — Chien du poids de 6 kilogr. 150 reçoit une injection d'extrait de muqueuse stomacale de porc, correspondant à 2 gr. de produit sec par kilogr. Cet extrait avait été préparé par macération de la poudre sèche dans l'eau salée physiologique. L'animal présente un peu d'excitation, de la narcose et une faible chute de pression. Un échantillon de sang normal s'est coagulé en 9 minutes Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont coagulés au bout de 19 et 14 minutes.

Expérience XL. — *Muqueuse stomacale.* — Chien du poids de 4 kilogr. 700 reçoit une injection d'extrait de muqueuse stomacale de porc, correspondant à 2 gr. de produit sec par kilogr. Cet extrait avait été préparé par macération de la poudre sèche dans une solution d'acide chlorhydrique à 2 p. 1000. Le liquide filtré avait été exactement neutralisé par du carbonate de soude. Un échantillon de sang normal s'est coagulé en 18 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont encore liquides au bout de 48 heures.

Expérience XLI. — *Muqueuse stomacale.* — Chien du poids de 4 kilogr. 800 reçoit une injection d'extrait de muqueuse stomacale de porc, correspondant à 1 gram. de produit sec par kilogr. Cet extrait avait été préparé dans les mêmes conditions que le précédent. Un échantillon de sang normal s'est coagulé en 15 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection étaient encore liquides au bout de 24 heures. On les trouve coagulés au bout de 38 heures, avec quelques adhérences.

Le pancréas, les ganglions lymphatiques, la rate et la muqueuse stomacale sont les seuls organes qui nous ont fourni des extraits agissant à aussi faible dose. Tandis que ces extraits sont extrêmement actifs, lorsqu'ils sont injectés à une dose correspondant à 2 gram. d'organe sec par kilogr., et qu'il suffit souvent d'une dose bien inférieure (1 gram. et 0 gr. 50) pour obtenir un effet encore très marqué, les extraits d'organes que nous allons étudier maintenant, qu'ils soient préparés par macération dans l'eau salée ou par macération dans l'eau chlorhydrique, ne produisent rien ou presque rien à la même dose. Seule la muqueuse de l'intestin grêle, qui est un organe très riche en tissu lymphoïde et renferme de nombreux follicules clos, produit un effet réellement appréciable à la dose de 2 gram. par kilogr. Avec d'autres organes, tels que le foie, le poumon, le rein, il faut atteindre une dose de 3 ou 4 gram. par kilogr. pour obtenir un retard de coagulation de quelques heures seulement.

Expérience XLII. — *Muqueuse intestinale.* — Chien de 6 kilog. 300 reçoit une injection d'extrait de muqueuse de l'intestin grêle de porc, correspondant à 1 gram. de poudre sèche par kilog. Excitation légère, mais pas de chute de pression. Le sang normal s'est coagulé en 22 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont complètement coagulés au bout de 38 et 32 minutes.

Expérience XLIII. — *Muqueuse intestinale.* — Chien du poids de 4 kilog. 200 reçoit une injection du même extrait, correspondant à 2 gram. de poudre sèche par kilog. Excitation, narcose, faible chute de pression. Le sang normal se coagule en 17 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection présentent des adhérences au bout de 2 heures et sont complètement coagulés au bout de 5 heures.

Expérience XLIV. — *Foie.* — Chien de 3 kilog. 900 reçoit une injection d'extrait de foie de porc, correspondant à 2 gram. de pro-

duit sec par kilog. Excitation légère, pas de narcose, faible chute de pression. Un échantillon de sang normal se coagule en 13 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont coagulés au bout de 25 et 18 minutes.

Expérience XLV. — *Foie.* — A un chien du poids de 7 kilog. 880 on fait une injection du même extrait, correspondant à 3 gram. de produit sec par kilog. Excitation légère, pas de narcose, chute de pression peu marquée. Cet animal avait un sang normal peu coagulable ; un échantillon recueilli avant l'injection ne s'était complètement coagulé, en effet, qu'au bout de 45 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection présentent quelques adhérences au bout de 30 minutes, et sont complètement coagulés au bout de 4 heures 40.

Expérience XLVI. — *Poumon.* — Chien du poids de 3 kilogr. 900 reçoit une injection d'extrait de poumon de porc, correspondant à 2 gram. de produit sec par kilogr. Excitation assez vive, mais faible chute de pression. Le sang normal s'est coagulé en 35 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection présentent des adhérences au bout de 20 minutes, et sont complétement coagulés en 2 heures 30.

Expérience XLVII. — *Rein.* — Chien de 6 kilogr. 400 reçoit une injection du même extrait, correspondant à 3 gr. de produit sec par kilogr. L'animal réagit très faiblement. Le sang normal s'est coagulé en 22 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont coagulés au bout de 45 et 38 minutes.

Les autres organes que nous avons étudiés se sont encore montrés moins actifs que les précédents. Les extraits de glandes salivaires, de thyroïde, de capsules surrénales, de cerveau et de muscles n'ont donné aucun résultat, même lorsqu'ils étaient injectés à une dose correspondant à 3 gr. de produit sec par kilogr. Quelques-uns de ces extraits, comme ceux des glandes sous-maxillaires et des muscles, ont même accéléré légèrement la coagulation.

Expérience XLVIII. — *Sous-maxillaire.* — Chien de 8 kilogr. 200 reçoit une injection d'extrait de glandes sous-maxillaires de porc, correspondant à 3 gr. de produit sec par kilogr. Excitation assez vive, narcose, chute de pression considérable. Le sang normal est coagulé en 13 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont coagulés au bout de 11 et 8 minutes.

Expérience XLIX. — *Thyroïde.* — Chien de 4 kilogr. 700 reçoit une injection de glande thyroïde de porc correspondant à 3 gr. par kilogr. Excitation et chute de pression assez marquées. Le sang normal est coagulé en 21 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont coagulés en 29 et 24 minutes.

Expérience L. — *Capsules surrénales.* — Chien de 6 kilogr. 050 reçoit une injection d'extrait de capsules surrénales de porc correspondant à 3 gr. de produit sec par kilogr. Excitation très forte, pas de chute de pression Le sang normal est coagulé en 16 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont coagulés en 15 et 13 minutes 30 secondes.

Expérience LI. — *Cerveau.* — Chien de 5 kilogr. 250 reçoit une injection d'extrait de cerveau de porc correspondant à 3 gr. de produit sec par kilogr. L'animal réagit très faiblement. Le sang normal est coagulé en 11 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l injection sont coagulés en 17 et 14 minutes.

Expérience LII. — *Muscles.* — Chien de 7 kilogr. 100 reçoit une injection d'extrait de muscles de porc, correspondant à 3 gram. de produit sec par kilogr. Excitation très faible, pas de chute de pression appréciable. Le sang normal est coagulé en 20 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont coagulés en 13 et 12 minutes 30 secondes.

Ces résultats étaient-ils particuliers aux extraits d'organes du porc? Il n'y avait pas lieu de le supposer; nous avons tenu cependant à nous assurer qu'ils s'appliquaient à tous les mammifères, en étudiant comparativement un certain nombre d'organes pris chez le mouton, le bœuf, le lapin et le chien.

Nous croyons inutile de rapporter en détail toutes ces expériences; nous nous bornerons à donner le compte rendu de quelques-unes d'entre elles, relatives aux organes du mouton.

Expérience LIII. — *Pancréas.* — Chien de 8 kilogr. 300 reçoit une injection d'extrait de pancréas de mouton, correspondant à 1 gr. 50 de produit sec par kilogr. Le sang normal est coagulé en 10 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection restent indéfiniment incoagulables

Expérience LIV. — *Ganglions mésentériques.* — Chien de 4 kilogr. 800 reçoit une injection d'extrait de ganglions mésentériques de mouton, correspondant à 1 gr. de produit sec par kilogr. Le sang normal est coagulé en 35 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection restent indéfiniment incoagulables.

Expérience LV. — *Rate.* — Chien du poids de 4 kilogr. 950 reçoit une injection d'extrait de rate de mouton, correspondant à 3 gr. de produit sec par kilogr. Les échantillons de sang recueillis après l'injection restent indéfiniment incoagulables, mais présentent une légère couche adhérente sur les parois du verre.

Expérience LVI. — *Foie* — Chien du poids de 2 kilogr. 080, reçoit une injection d'extrait de foie de mouton, correspondant à 3 gr. de produit sec par kilogr. Le sang normal est coagulé en 25 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont coagulés en 40 minutes.

Expérience LVII.— *Poumon* — Chien du poids de 5 kilogr. 200, reçoit une injection d'extrait de poumon de mouton, correspondant à 3 gr. de produit sec par kilogr. Le sang normal est coagulé en 14 minutes. Les échantillons de sang recueillis après l'injection présentent déjà des adhérences au bout de 10 minutes et sont complètement coagulés en une heure environ.

Expérience LVIII. — *Rein.* — Chien de 4 kilog. reçoit une injection d'extrait de rein de mouton, correspondant à 3 gr. de produit sec par kilog. Le sang normal est coagulé en 13 minutes. Les

échantillons recueillis 5 à 10 minutes après l'injection sont coagulés au bout de 29 et 22 minutes.

Expérience LIX. — *Muscles.* — Chien de 7 kilog. 200 reçoit une injection d'extrait de muscles de mouton, correspondant à 3 gr. de produit sec par kilog. Le sang normal est coagulé en 29 minutes. Les échantillons recueillis 5 et 10 minutes après l'injection sont totalement coagulés en 18 et 15 minutes.

La conclusion qui se dégage des nombreuses expériences que nous venons de rapporter, c'est que, chez les mammifères, quelques organes seulement sont capables de fournir des extraits doués de propriétés anticoagulantes énergiques. Il est curieux de remarquer que ces organes sont, d'une part, les glandes digestives qui sécrétent des ferments protéolytiques, je veux dire le pancréas et l'estomac, et d'autre part, des organes lymphoïdes comme les ganglions lymphatiques et la rate[1].

Le foie, le poumon et le rein, qui sont des organes de sécrétion ou d'excrétion très importants, n'ont qu'une action presque insignifiante, si on la compare à celle des organes précédents. Les glandes à sécrétion interne, comme la thyroïde et les capsules surrénales, ne manifestent aucune activité ; le tissu nerveux, le tissu musculaire, etc., sont également dénués de toute action. Il est possible qu'en augmentant considérablement les doses, on obtienne avec quelques-uns de ces organes des effets réellement appréciables ; mais la chose importe peu, puisque cette étude est avant tout comparative et que les données qu'elle nous fournit permettent de tirer quelques déductions intéressantes.

1 Dans un travail récent relatif à la nature du principe actif de la peptone, Pick et Spiro ont étudié l'action qu'exercent sur la coagulation les produits de différents organes mis à digérer directement pendant plusieurs jours dans l'acide chlorhydrique. Ils ont constaté que, dans ces conditions, on peut obtenir des produits anticoagulants avec le pancréas et la muqueuse stomacale ; mais ils ont obtenu des résultats complètement négatifs avec la rate et les ganglions lymphatiques.

Si nous mettons en regard des résultats que nous venons de rapporter quelques-uns de ceux qui sont relatés dans le précédent chapitre, nous voyons que certains organes, qui sont inactifs lorsqu'on s'adresse aux mammifères, possèdent cependant des propriétés anticoagulantes manifestes lorsqu'ils proviennent des invertébrés ou des vertébrés inférieurs.

Alors que le foie des mammifères, par exemple, n'exerce qu'une action insignifiante sur la coagulation, le foie des mollusques et des crustacés, celui des reptiles, des batraciens et des poissons possèdent une très grande activité. Nous retrouvons la même discordance dans les résultats, quand nous comparons l'action du rein des mammifères à celle du rein des poissons, et il n'est pas douteux que, si nos recherches avaient porté sur un plus grand nombre d'organes de vertébrés inférieurs et surtout d'invertébrés, nous eussions constaté qu'il en existe beaucoup d'autres dont le pouvoir anticoagulant est très nettement supérieur à celui des organes correspondants pris chez les mammifères.

En nous appuyant sur les quelques remarques faites au début de ce chapitre, nous espérons pouvoir montrer cependant que ces discordances sont plus apparentes que réelles, et qu'en fait les organes de même valeur physiologique donnent toujours les mêmes résultats.

L'activité du foie des mollusques ou des crustacés, celle du foie de certains poissons (carpe), s'explique aisément si nous nous rappelons que la glande hépatique de ces animaux a la valeur fonctionnelle du pancréas des mammifères, et que, chez ces derniers, le pancréas est un des organes qui nous ont fourni les extraits les plus actifs.

L'activité du foie des batraciens et des reptiles, celle du rein des poissons s'expliquent non moins facilement. Nous avons vu, en effet, que chez ces animaux, les ganglions lymphatiques n'existent pas en tant qu'organes définis, mais

sont représentés par de véritables glandes lymphoïdes intra ou péri-viscérales. Or, ces formations sont particulièrement fréquentes dans le foie ou le rein des vertébrés inférieurs. C'est ainsi que chez les batraciens on trouve à la périphérie du foie une couche lymphoïde corticale souvent très développée. Dans le rein de la plupart des poissons Téléostéens, et nous avons vérifié le fait sur des coupes pour le rein de la carpe, on constate la présence d'amas lymphoïdes plus ou moins considérables, très irrégulièrement répandus dans le parenchyme rénal. Rien d'étonnant à ce que ces glandes lymphoïdes intra-viscérales, qui sont les équivalents des ganglions lymphatiques, donnent aux organes qui leur servent de support une activité que l'on ne retrouve plus lorsqu'on étudie les organes correspondants, le foie et le rein des mammifères.

Les mêmes considérations sont évidemment applicables aux invertébrés, animaux chez lesquels des formations analogues existent dans les organes les plus divers, constituant de véritables inclusions lymphoïdes capables de conférer aux extraits des tissus, dont elles ne peuvent être séparées, des propriétés anticoagulantes plus ou moins marquées.

CHAPITRE IV.

Considérations générales sur l'origine, la nature et les propriétés du principe actif des extraits d'organes.

L'étude comparative des différents extraits d'organes de mammifères nous a conduit à cette conclusion que le pancréas, la muqueuse stomacale, les ganglions lymphatiques et la rate sont les seuls organes doués de propriétés anticoagulantes très manifestes. Il est curieux de remarquer que ces différents organes possèdent en outre le caractère commun d'intervenir dans les phénomènes de la digestion des matières albuminoïdes. Il est à peine utile de rappeler que le pancréas et l'estomac sécrètent l'un et l'autre des diastases protéolytiques extrêmement actives. On sait d'autre part que les ganglions lymphatiques et la rate sont des organes très riches en leucocytes fixes et que les leucocytes possèdent un pouvoir digestif vis à-vis des éléments figurés (cellules, microbes). Ce pouvoir digestif, dont l'acte préliminaire est le phénomène bien connu de la phagocytose, peut être mis en évidence par des expériences directes. Il est facile de s'assurer, en effet, que les ganglions lymphatiques, la rate ou les exsudats leucocytaires contiennent des diastases protéolytiques, moins actives à la vérité que celles du pancréas ou de l'estomac, mais capables cependant de digérer la gélatine, la fibrine et même l'albumine (Delezenne).

On pourrait supposer, en vertu des rapprochements que

nous venons d'établir, que le principe actif des extraits d'organes n'est autre que la trypsine, la pepsine ou la protéase des leucocytes, mais il suffit de se rappeler que nous avons constamment opéré sur des extraits préalablement bouillis pour écarter immédiatement cette hypothèse. Des expériences de contrôle nous ont d'ailleurs permis de constater que nos extraits étaient réellement dépourvus de toute action digestive. Bien plus, nous nous sommes assuré que ces extraits peuvent être chauffés à 110° et même à 115° pendant dix minutes sans perdre sensiblement leurs propriétés. Il faut atteindre la température de 120°, prolongée pendant une demi-heure, pour supprimer complètement ou presque complètement leur action anticoagulante.

La substance active des extraits d'organes n'est donc pas une diastase protéolytique ; c'est une substance beaucoup plus résistante à la température que la trypsine, la pepsine, ou la protéase des leucocytes, mais qui paraît accompagner constamment ces diastases.

Les recherches que nous avons entreprises pour déterminer la nature de ce produit ne nous ont pas permis de le caractériser exactement ; nous pouvons affirmer toutefois que le principe actif des extraits d'organes n'est pas une albumine, une globuline, une albumose ou une peptone.

L'extrait soumis à l'ébullition après acidification conserve son activité. Le liquide neutralisé, puis traité par le sulfate d'ammoniaque à saturation, donne un précipité qui, redissous dans l'eau, manifeste les propriétés de l'extrait primitif, mais ce précipité ne contient habituellement qu'une petite quantité d'albumoses, dont il est d'ailleurs facile de le débarrasser en profitant de la solubilité de ces substances dans l'alcool faible. Ces caractères nous permettent de rapprocher le principe actif des extraits d'organes des diastases ou des albumotoxines. En l'espèce, il s'agirait d'une dias-

tase ou d'une toxine particulièrement résistante à la chaleur, et devant, par le fait, être classée à côté des oxydases, des thrombases et de certaines toxines microbiennes, la toxine du botulisme par exemple. Un autre caractère qui légitime encore davantage ce rapprochement, c'est qu'à l'exemple des diastases ou des toxines microbiennes, cette substance détermine, lorsqu'elle est injectée aux animaux, la formation d'une véritable antitoxine ; Delezenne a vu, en effet, que le sérum d'un animal immunisé par une ou plusieurs injections préalables d'extraits d'organes peut, lorsqu'il est transfusé à un animal neuf, rendre celui-ci réfractaire aux effets anticoagulants habituels de ces extraits.

Si nous rappelons, d'autre part, que l'action anticoagulante des extraits d'organes est subordonnée à leur pouvoir leucolytique, nous arrivons finalement à cette conclusion que le principe actif des extraits est une leucotoxine ayant tout particulièrement son origine dans les glandes digestives qui sécrètent des ferments protéolytiques, dans les organes lymphoïdes et les leucocytes.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Abelous et Billard.— De l'action anticoagulante du foie des crustacés. — Comptes rendus de la Société de Biologie, 1897, pag. 991.

— De l'action du suc hépatique d'écrevisse sur la circulation. — Comptes rendus de la Société de Biologie, 1897, pag. 1078.

Albertoni. — Ueber die peptone. Centr. f. d. med. Wiss. 1880, n° 32.

— La Salute. Italia medica maggio, 1880.

Arthus. — La coagulation du sang, *in* collection Scientia. Carré et Naud, Paris, 1898.

Athanasiu et Carvallo.— Recherches sur le mécanisme de l'action anticoagulante des injections intraveineuses de peptone. Arch. de physiologie, 1896, pag. 866.

Bruce. — On the disappearence of the leucocytes from. the Blood obter injection of Peptone. — Procedings of the Royal Society. Mars 1894.

Camus. — Influence de la dessiccation et des hautes températures sur le plasma hépatique de peptone — Comptes rendus de la Société de Biologie 1897, pag. 1087.

— Action directe et indirecte du sang et des tissus de l'escargot sur la coagulation du sang. Cinquantenaire de la Société de Biologie, 1899, pag. 379.

— Le sang de l'escargot et la coagulation du sang.—Comptes rendus de la Société de Biologie, 1900, pag. 495.

Camus et Lequeux. — Action de l'extrait aqueux de ver de terre sur la coagulation du sang.—Comptes rendus de la Société de Biologie. 1900, pag. 690.

Camus.— Action des injections intra-veineuses de lait sur la coagulation du sang.—Comptes rendus de la Société de Biologie, 1900, pag. 787.

— Action du lait sur la coagulation du sang. XIII[e] Congrès international de Médecine. — Paris, 1900. — Section de Physiologie, pag. 45.

Contejean. — Recherches sur les injections intraveineuses de peptone et leur influence sur la coagulabilité du sang chez le chien. — Arch. de physiologie 1895, pag. 45.

— Nouvelles recherches sur l'influence des injections intraveineuses de peptone sur la coagulabilité du sang. Arch. de physiologie, 1895, pag. 245.

— Influence du système nerveux sur la propriété que possèdent les injections intra-veineuses de peptone de suspendre la coagulation du sang chez le chien. — Arch. de physiologie, 1896, pag. 159.

— Rôle du foie dans l'action anticoagulante des injections intra-vasculaires de peptone chez le chien. — Comptes rendus de la Société de Biologie, 1896, pag. 717.

— Action anticoagulante des extraits d'organes. — Comptes rendus de la Société de Biologie, 1896, pag. 752.

— Sur le rôle du foie dans la production de la substance anticoagulante qui prend naissance dans l'organisme sous l'influence des injections intravasculaires de peptone. — Comptes rendus de la Société de Biologie, 1896, pag. 1117.

Cuénot. — Etudes sur le sang et les glandes lymphatiques de la série animale. — Archives de zoologie expérimentale, tom. VII, 1889, pag. 50-60.

— Les globules sanguins et les organes lymphoïdes des invertébrés. — Archives d'anatomie microscopique, 1897, pag. 153.

Dastre et Floresco.— Effets généraux des ferments solubles sur le sang et l'organisme. — Comptes rendus de la Société de Biologie, 1897, pag. 847.

Delezenne. — Formation d'une substance anticoagulante par le foie en présence de la peptone. — Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 11 mai 1896, pag. 1072.

— Formation d'une substance anticoagulante par circulation

artificielle de peptone à travers le foie (Archives de Physiologie, 5e série, tom. VIII, pag. 655, juillet 1896).

Delezenne. — De l'action du sérum d'anguille sur la coagulation du sang. Formation d'une substance anticoagulante par circulation artificielle de sérum d'anguille à travers le foie.— Comptes rendus de la Société de Biologie, 1897, pag. 42.

— Rôle du foie dans l'action anticoagulante des extraits d'organes. — Comptes rendus de la Société de Biologie, 1897, pag. 228.

— Recherches sur l'action anticoagulante du sérum d'anguille et des extraits d'organes. — Arch. de physiol. 5e série, tom. IX, pag. 647. Juillet 1897.

— Le leucocyte joue un rôle essentiel dans la production des liquides anticoagulants par le foie isolé.— Comptes rendus de la Société de Biologie, 1898. pag. 354.

— Rôle respectif du foie et des leucocytes dans l'action des agents anticoagulants.— Comptes rendus de la Société de Biologie, 1898, pag. 357.

— Action leucolytique des agents anticoagulants du groupe de la peptone. — Archives de physiologie. Juillet 1898, pag. 508.

— Rôle respectif du foie et des leucocytes dans l'action des agents anticoagulants du groupe de la peptone. — Arch. de physiologie. Juillet 1898, pag. 568.

— De la substance anticoagulante contenue dans le sang de peptone. Immunité contre l'action anticoagulante des agents du groupe de la peptone. — Comptes rendus du IVe Congrès de Physiologie. Cambridge, 1898, *in* The journal of physiology. Vol. XIII, supplément, pag. 43.

— Mécanisme d'action des substances anticoagulantes (Travaux du laboratoire de physiologie de l'Université de Montpellier, pag. 213 et 214, O. Doin, Paris, 1898).

— Erythrolyse et action anticoagulante. — Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 1899, pag. 831.

— Contribution à l'étude des sérums antileucocytaires. Leur action sur la coagulation du sang. — Comptes rendus de l'Académie des Sciences. Mars, 1900.

— Mode d'action des sérums antileucocytaires sur la coagu-

lation du sang. — Comptes rendus de l'Académie des Sciences. Mai, 1900.

Delezenne.—Action des sérums étrangers sur la coagulation du sang chez le chien. — Comptes rendus du XIII[e] Congrès international de médecine. Paris, 1900. Section de physiologie, pag. 142.

Duclaux. — Traité de microbiologie, tom. II (Diastases, toxines et venins). Masson, Paris 1899.

Fano. — Das Verhalten des Peptons und Tryptons gegen Blut und Lymph, Arch f. Physiolog., 1881.

— Il peptone e il tryptone nel sanguine et nella linfa. Arch. per le Sc. med., 1882.

— De la substance qui empêche la coagulation du sang et de la lymphe. Arch. ital. de Biologie, 1882.

Ficquet. — Etudes sur la toxicité de la peptone. Arch. de médec. expérimentale, 1899.

Fleury. — Contribution à l'étude du système lymphatique. Thèse de Montpellier, 1902.

Gey et Pachon. — Influence des variations de la circulation lymphatique intrahépatique sur l'action anticoagulante de la peptone. Arch. de physiologie, 1895, pag. 711.

— Du rôle du foie dans l'action anticoagulante de la peptone. Compt. Rend. de l'Académie des Sciences, 1895, pag. 383.

— Influence de l'extirpation du foie sur l'action anticoagulante de la peptone. Compt. Rend. de la Société de Biologie, 1895, pag. 741.

— Recherches concernant l'influence du foie sur l'action anticoagulante des injections intra-veineuses de propeptone. Arch. de physiolog., 1896, pag. 715.

Gley. — A propos de la ligature des lymphatiques du foie sur l'action anticoagulante de la peptone. Comptes Rendus de la Société de Biologie, 1896, pag. 663.

— De l'action anticoagulante et lymphagogue des injections intraveineuses de propeptone après l'extirpation des intestins. Comp. rend. de la Société de Biologie, 1896, pag. 1053.

— Sur le mode d'action des substances anticoagulantes du groupe de la peptone. Action de ces substances sur les sécrétions. Cinquantenaire de la Société de Biologie, pag. 701.

Grosjean. — Recherches sur l'action physiologique de la peptone. Mémoires de l'Académie royale de Belgique, 1892, et Archiv. de Biologie, tom. XII, 1892.

Halliburton et Brodie. — Nucleoalbumins and intravascular coagulation. Journal of Physiology, tom. XVII, pag. 135.

Halliburton et Pickering. — The intravascular coagulation produced by synthesised colloids. Journal of Physiology, tom. XVIII, pag. 285.

Hédon et Delezenne. — Effets des injections intraveineuses de peptone après extirpation du foie combinée à la fistule d'Eck. Compt. rend. de la Société de Biologie, 1896, pag. 633.

Heidenhain. — Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung Archiv. für die gesammte Physiologie, 1895, p 299.

Ledoux. — Recherches sur les injections intraveineuses de peptone et leur influence sur la coagulabilité du sang chez le chien. Arch. de Biologie, 1895.

Lilienfeld. — Weitere Beiträge zur Kenntniss der Blutgerinnung, Verhandl. d. Phys., 21 juillet 1893.

— Zur Chemie der Leucocyten. Zeitsch. f. physiol. Chemie, 1893, pag. 473.

— Ueber Blutgerinnung. Zeitschr. f. phys. Chemie, 1895, pag. 89.

Martin. — Does the non coagulable blood obtained by injections of Wooldridge's tissue fibrinogen (Nucleo albumins) contain peptone or albumoses ? — Journal of physiology, tom. XV, pag. 375.

— On some effets upon the blood produced by the injection of the venon of the australian black snake (psendechis porphyriacus). Journal of Physiology, tom. XV, pag. 380.

Mosso. — Un venin dans le sang des Murénides. Arch. ital. de Biologie, tom. X, pag. 139, 1888.

Pollitzer. — On the physiological action of peptones and albumoses. Journal of Physiology, tom. VII, pag. 283.

Pick et Spiro. — Ueber gerinnungshemmende Agentien in Organismus höherer Wirbelthiere. Zetsc. für physiol. Chemie, tom. XXXI, pag. 235.

Salvioli. — Arch. sienze mediche, tom. IX, n° 12.

— Berlin. klin. Wochenschrift, 1894.

Samson-Himmelstjerna. — Experimentelle Studien über das Blut. Thèse de Dorpat, 1882.

Schmidt (Alex.). Zur Blutlehre, 1992.

— Weitere Beiträge zur Blutlehre, 1894.

Schmidt-Mülheim. — Beiträge zur Kentniss des Peptons und seiner physiologischen Bedeutung. Arch. für Physiologie, 1880.

Spiro et Ellinger. — Der Antagonismus gerinnungsbeförndender und gerinnungshemmender Stoffe im Blute und die sogenannte Pepton-immunität. Zeitsch.. für physiol. Chemie, tom. XXIII, pag. 121.

Wall. — Indian Snake poisons, 1883.

Wooldridge. — Die gerinnung des Blutes, 1891.

Wright. — On the leucocytes of peptone and other varieties of liquid extravascular blood. Proc. roy. Society, tom. LII, pag. 564.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 8 Janvier 1902.
Le Recteur,
A. BENOIST

Vu et approuvé :
Montpellier, le 8 Janvier 1902.
Le Doyen,
MAIRET

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.